

صلى الله عليه وسلم



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی قزوین

دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری پزشکی عمومی

عنوان:

**بررسی اثربخشی داروی سرتالین و پایداری درمانی آن در بیماران با انزال
زودرس مراجعه کننده به درمانگاه اورولوژی بیمارستان شهید رجایی قزوین**

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر کرمی

استاد مشاور:

سرکار خانم دکتر اویسی

نگارش :

عرفان جلوه مقدم

تقدیم به

پدرم؛

آموزگار دسهای بزرگ زندگی ام، او که راستای قاش همواره تکیه گاه زندگی ام بوده، وجودش مایه امید به
زندگی ام و دوست دارم، بردستان کرمت بوسه می زنم و سلامتی و شادکامیت را از صمیم قلب
از خداوند مهربان آرزو مندم.

می دانم که هرگز با هیچ جمله و کلام و تقدیمی قادر به پاسکزاری از زحمات بیکران و دیای محبتان نیستم.
مادرم؛

برترین آموزگار عشق و شکیبایی، سرچشمه مهربانی، منظرپاکی، صفا، صمیمیت، گذشت، ایثار و لطف.

الگوی فداکاری که زندگیم برایش همه رنج و وجودنازینش برایم همه مهربان است

امروز نه فقط این تلاش، نه تنها این حاصل سالهای دوری و رنج که همه هستی اندکم را به وجود دیایی اش
بده میکنم.

امیر و احسان، برادران عزیزم؛ که وجودتان، مایه امنیت و آراش خاطر است

تقدیر و تشکر:

باتقدیر و تشکر فراوان از جناب آقای دکتر علی اکبر کرمی؛

یکی از بزرگترین افتخارات زندگیم شاگردی در محضر شماست و بابت تمامی زحماتان بی نهایت سپاسگزارم.

همچنین با تشکر از سرکار خانم دکتر سونیا اویسی موفقیت و بهروزی شما و آرزوی قلبی من است.

چکیده

زمینه و هدف: انزال زودرس (Premature Ejaculation) شایعترین اختلال عملکرد جنسی در مردان است و انتظار می رود که حدود ۳۰٪ مردان دنیا را درگیر کند. PE میتواند زندگی یک مرد را از جنبه های مختلفی تحت تأثیر قرار دهد و باعث مواردی مانند کاهش اعتماد به نفس، ارتباطات عاطفی، ایجاد اضطراب، خجالت و شرمندگی و احساس افسردگی شود. این اختلال نه تنها بر روی مرد اثر میگذارد بلکه بر روی کیفیت زندگی شریک جنسی فرد نیز اثرگذار است. طی دهه های اخیر داروهای مهارکننده های بازجذب سروتونین در درمان انزال زودرس مورد استفاده قرار گرفته اند که به طور مؤثری باعث افزایش زمان تأخیر انزال در کوتاه مدت می شوند.

ما در این بررسی بنا داریم اثربخشی و پایداری درمانی داروی سرتالین را در درمان زودانزالی بسنجیم و اینکه آیا درمان با سرتالین بطور روزانه در طولانی مدت مؤثر خواهد بود یا خیر.

مواد و روش ها : در این مطالعه که یک کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی است ، ۸۰ بیمار مرد با مشکل انزال زودرس را بطور تصادفی به دو گروه مورد (۴۰ نفر) و شاهد (۴۰ نفر) تقسیم کردیم که به گروه مورد ؛ سرتالین ۵۰ میلی گرم بطور روزانه بمدت ۱۲ هفته و به گروه شاهد پلاسبو روزانه بمدت ۱۲ هفته داده شد و میزان IELT (زمان تأخیر انزال) بیماران قبل از شروع درمان و در هفته های ۴ و ۸ و ۱۲ بعد از درمان سنجیده شد. شرایط ورود به مطالعه شامل مردان متأهل ۲۰ تا ۵۰ سال، امکان مقاربت حداقل یک بار در هفته، عدم رضایت از زمان انزال و شرایط خروج از مطالعه شامل سن زیر ۲۰ و بالای ۵۰ سال، عدم امکان مقاربت حداقل یک بار در هفته، عفونت ادراری تناسلی، اختلالات نورولوژیک، بیماری های زمینه ای (دیابت، بیماری قلبی، فشارخون، اختلال تیروئید) مصرف داروهای روانپزشکی، مصرف الکل ، Erectile Dysfunction ، سابقه جراحی لگن بود.

یافته ها: زمان تأخیر انزال در بیماران قبل از شروع درمان (در سه نوبت نزدیکی) و همچنین بعد از شروع درمان توسط همسر بیمار دقیقاً اندازه گیری و پس از گزارش وی ثبت گردید. در گروه تحت درمان با سرتالین، میانگین IELT قبل از درمان از ۴۹/۸۵ ثانیه به ۲۲۲/۶۰ ثانیه در هفته چهارم افزایش پیدا کرد ولی مجدداً سیر نزولی پیدا کرد

و به ۱۳۰/۹۷ در هفته هشتم و به ۸۷/۳۷ ثانیه در هفته دوازدهم رسید. در گروه شاهد که پلاسبو دریافت کردند میانگین IELT قبل از درمان از ۴۹/۸۰ ثانیه به ۵۳/۴۰ ثانیه در هفته چهارم و به ۵۲/۱۲ در هفته هشتم و به ۴۸/۵۲ ثانیه در هفته دوازدهم رسید.

نتیجه گیری: با توجه به یافته های این پژوهش ، مصرف روزانه سرتالین خوراکی در کوتاه مدت بسیار مؤثر است و می تواند میزان IELT را ۳ تا ۵ برابر افزایش دهد ولی نکته قابل توجه این است که با مقایسه روند تغییرات IELT در بین دو گروه طی ۱۲ هفته به این نتیجه می رسیم که درمان روزانه با سرتالین در طولانی مدت باعث برگشت پذیری زود انزالی خواهد شد که نشان از عدم پایداری در اثربخشی درمان روزانه با سرتالین می باشد.

واژگان کلیدی: انزال زودرس _ سرتالین _ تحمل پذیری _ پایداری درمانی

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه و بیان مسأله	
مقدمه	۴
بیان مسأله	۲۵
اهداف، فرضیات و سؤالات پژوهشی	۲۷
فصل دوم: بررسی متون و مروری بر مقالات	
بررسی متون و مروری بر مقالات	۲۹
فصل سوم: مواد و روش کار	
روش کار و ابزار مطالعه	۳۵
حجم نمونه و روش اجرای طرح	۳۶
جدول متغیرها	۳۸
ملاحظات اخلاقی و محدودیت ها	۳۹
فصل چهارم: یافته ها و نتایج	
یافته ها	۴۰
فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری	
بحث و نتیجه گیری	۵۳
پیشنهادهات	۵۷
منابع	۵۸
ضمایم	۶۸

فهرست جداول و نمودار ها و شکل ها

عنوان	صفحه
شکل ۱- نوروبیوژنز انزال	۱۲
شکل ۲- ساختار شیمیای داروی سرتالین	۲۴
جدول ۱- فراوانی سن در گروه مورد و شاهد	۴۲
جدول ۲- فراوانی BMI در گروه مورد و شاهد	۴۳
جدول ۳- توزیع فراوانی میزات تحصیلات در دو گروه مورد و شاهد	۴۴
جدول ۴- توزیع فراوانی مدت ازدواج در دو گروه مورد و شاهد	۴۵
جدول ۵- فراوانی طول مدت PE در دو گروه مورد و شاهد	۴۶
جدول ۶- توزیع فراوانی تعداد مقاربت در هفته در دو گروه مورد و شاهد	۴۷
جدول ۷- بررسی توصیفی زمان انزال بیماران قبل از درمان در دو گروه مورد و شاهد	۴۸
جدول ۸- بررسی توصیفی زمان انزال بیماران در ۴ هفته پس از درمان در دو گروه مورد و شاهد	۴۸
جدول ۹- بررسی توصیفی زمان انزال بیماران در ۸ هفته پس از درمان در دو گروه مورد و شاهد	۴۹
جدول ۱۰- بررسی توصیفی زمان انزال بیماران در ۱۲ هفته پس از درمان در دو گروه مورد و شاهد	۴۹
نمودار ۱- توزیع فراوانی سن در دو گروه مورد و شاهد	۴۲
نمودار ۲- توزیع فراوانی BMI در دو گروه مورد و شاهد	۴۳
نمودار ۳- مقایسه روند کلی IELT طی ۱۲ هفته بین دو گروه مورد و شاهد	۵۰

فصل اول

مقدمه

مقدمه

انزال زودرس (Premature Ejaculation) شایعترین اختلال عملکرد جنسی در مردان است و انتظار می رود که حدود ۳۰٪ مردان دنیا را درگیر کند^(۱)

انزال زودرس (PE) برخلاف اختلال نعوظ (Erectile Dysfunction)، مردان تمام سنین را بطور برابر درگیر می کند؛ از ۱۸ سالگی تا پیری. هرچند PE و ED ممکن است همراه با هم باشند ولی در بسیاری از مردان PE بعنوان ED اشتباهاً تشخیص داده می شود که معمولاً بعلت کمبود آگاهی و دانش لازم در مورد انزال زودرس و عدم شرح حال مناسب از بیمار و نداشتن ابزار تشخیصی برای آن است.^(۲)

متأسفانه با وجود شیوع بالای این اختلال و عوارض ناخواسته این بیماری که بر کیفیت زندگی یک مرد می گذارد، تنها به تازگی بررسی هایی در مورد علل PE و دست یافتن به استراتژی های درمانی آغاز شده است.

طی ۲۰ تا ۳۰ سال گذشته محققینی که مطالعات مشاهده ای و کنترل شده انجام داده اند رو به افزایش گذاشته که همین موضوع باعث پیشرفت فهم و دانش ما در مورد PE و تسهیل درمان آن در آینده خواهد شد.^(۳) در هر صورت هنوز هم درمان دارویی دقیق و مشخص و یا مورد تأیید FDA (سازمان غذا و داروی آمریکا) برای PE وجود ندارد.

تعریف انزال زودرس:

اگرچه PE همانند ED یک وضعیت تهدیدکننده حیات نیست اما اثرات جدی و جبران ناپذیری روی کیفیت زندگی بیمار و شریک زندگی فرد می گذارد. عدم وجود یک موافقت دقیق برای تعریف PE، کار تحقیقاتی دانشمندان را روی علل و Management انزال زودرس مختل کرده است.^(۴)

تعریف های متفاوتی از PE توسط محققین مختلف استفاده شده است که بر مبنای فاکتورهای مختلف مانند رضایت شریک جنسی، کنترل داوطلبانه مرد، مدت زمان تأخیر انزال و تعداد دفعات دخول واژینال می باشد.^(۵)

کاپلان در سال ۱۹۷۴ در ابتدا پیشنهاد داد که PE، اختلال در کنترل ارادی در زمان بندی برای انزال است؛ ایده ای که بیشتر تعریف های موجود حال حاضر بر اساس آن ایجاد شده اند.^(۶)

در سال ۱۹۹۴؛ والدینگر و همکاران، IELT (زمان تأخیر انزال داخل واژن) را به عنوان یک معیار اندازه گیری عینی برای زمان انزال معرفی کردند. IELT بصورت "فاصله زمانی از لحظه دخول تا انزال داخل واژن" تعریف شده است. یک مزیت استفاده از IELT، نقطه مشخص آغاز و پایان آن است که برای اهداف مطالعات مقایسه ای اهمیت دارد. انزالی که قبل از دخول اتفاق بیافتد به عنوان IELT=0 در نظر گرفته میشود. گستره مقدار IELT که قبلاً برای تشخیص PE استفاده می شد در بیشتر مطالعات بین ۱ تا ۷ دقیقه متفاوت بود، ولواینکه درباره زمان نرمال تأخیر انزال مردان در طی عمر، هیچ مطالعه کنترل شده ای انجام نشده است.^(۷)

در سال ۲۰۰۵ یک مطالعه بزرگ کوهورت در آمریکا و اروپا جهت آنالیز پراکندگی IELT در مردان از کشورهای مختلف انجام شد^(۸). این مطالعه نشان داد که مدل پراکندگی IELT بصورت توزیع چاوله (یک سویه و نامتقارن) است با یک IELT متوسط ۵/۴ دقیقه. با پذیرفتن صدک های ۰/۵ و ۲/۵ به عنوان استاندارد مورد قبول تعریف بیماری در توزیع چاوله به نظر میرسید که صدک ۰/۵ معادل یک IELT = ۰/۹ دقیقه و صدک ۲/۵ معادل یک IELT = ۱/۴ دقیقه است.

بر اساس این محاسبات ، والدینگر و همکاران تعریفی از انزال زودرس دایمی را پیشنهاد دادند^(۹)؛ "یک اختلال نورویبولوژیک با یک افزایش غیرقابل قبول در ریسک ایجاد مشکلات جنسی و سایکولوژیک در هر زمانی از طول عمر". بعلاوه بنا بر این شد که تمام مردان با IELT کمتر از یک دقیقه (متعلق به صدک ۰/۵) بعنوان **انزال زودرس قطعی (Definite PE)** در نظر گرفته شوند درحالیکه مردان با IELT بین ۱ تا ۱/۵ دقیقه (بین صدک های ۰/۵ تا ۲/۵) **انزال زودرس محتمل (Probable PE)** دارند.

همچنین بنا شد که شدت PE (بدون علامت، خفیف، متوسط و شدید) با توجه به مشکلات سایکولوژی وابسته تعریف شود.

مزیت این نوع تعریف از دو جنبه است. جنبه اول که شامل یک مقیاس بیولوژیک کمی است (IELT) و جنبه دوم که شامل مقیاس های کیفی سایکولوژیک است (برای مثال میزان ناراحتی و عدم رضایت و سایر پارامترهای سایکولوژیک) که نهایتاً تعیین کننده شدت PE می باشند.

بیشتر مطالعات بالینی کنونی در مورد PE از IELT به عنوان شاخص کمی اولیه جهت مقیاس اثربخشی درمان استفاده میکنند.^(۱۰)

ارززیابی های شخصی گزارش شده توسط خود بیماران (PRO) نیز مانند ناراحتی، عدم رضایت از ارتباط جنسی، مشکلات ارتباطی و درک کنترل انزال، برای ارزیابی وضعیت بیماری نقش حیاتی دارند و به عنوان سایر ملاک های اثربخشی درمان شناخته می شوند.^(۱۰)

بنابراین هیچ توافق بین المللی برای تعریف انزال زودرس وجود ندارد. بعلاوه ابزار مشخص معتبری نیز جهت غربالگری این اختلال موجود نمی باشد. در حال حاضر چند تعریف معتبر از طرف سازمان ها و انجمن های علمی موجود می باشد که در ذیل به اختصار بیان می شود:

✓ **انجمن اورولوژی آمریکا (AUA):** انزالی که زودتر از زمان مطلوب؛ قبل از دخول و یا به فاصله کوتاهی بعد از دخول، اتفاق می افتد و باعث اضطراب و ناراحتی هر دو طرف می شود.^(۱۱)

✓ **مشاور بین المللی اختلالات جنسی (ICSD):** انزال بدنبال کمترین تحریک و زودتر از زمان مطلوب؛ قبل و یا بلافاصله بعد از دخول که باعث رنجش و اضطراب میشود و فرد کنترل ارادی ندارد.^(۱۲و۱۳)

✓ **DSM-IV-TR:** انزال پایدار یا عودکننده بدنبال کمترین تحریک، قبل و یا بلافاصله بعد از دخول، پیش از آنکه خود فرد بخواهد.^(۱۲و۱۳)

✓ **سازمان بهداشت جهانی (WHO):** ناتوانی در تأخیر انزال به اندازه کافی جهت لذت از رابطه جنسی؛ که به دو صورت تظاهر می یابد: ۱. وقوع انزال قبل و یا بلافاصله بعد از شروع دخول (از لحاظ زمانی: قبل و یا حدود ۱۵ ثانیه ابتدایی دخول) ۲. انزالی که در غیاب نعوذ کافی جهت مقاربت اتفاق می افتد.^(۱۴)

همچنین مردانی که انزال زودرس ثانویه به مصرف دارو ها و الکل و سوءمصرف مواد دارند مشمول تعریف WHO نمی شوند.

✓ **ISSM 2007** : یک اختلال عملکرد جنسی در مرد که مشخصه آن انزالی است که تقریباً

همیشه، قبل یا حدود ۱ دقیقه بعد از دخول واژینال اتفاق می افتد و ناتوانی در تأخیر انزال را در

همه یا نزدیک به تمام موارد دخول دارا می باشد و پیامدهای منفی بر روی شخص ایجاد می

کند مانند اضطراب، پریشانی، ناامیدی و خودداری از رابطه جنسی.^(۱۵)

انواع انزال زودرس:

در سال ۱۹۴۳ آقای اسکاپیرو برای اولین بار یک تقسیم بندی متفاوتی را برای انزال زودرس پیشنهاد می

کند بصورت نوع A و نوع B . مردان با PE نوع B همیشه از ابتدا از انزال بسیار سریع (یا تأخیر بسیار

کوتاه) رنج می برند درحالیکه در نوع A انزال سریع در سال های بعدی ایجاد می شود و از ابتدا وجود

ندارد که معمولاً با اختلال نعوظی نیز همراهی دارند.^(۱۶)

در سال ۱۹۸۹ انزال زودرس (PE) به دو دسته اولیه (دائمی) و ثانویه (اکتسابی) تقسیم شد که نوع اولیه از

وقتی شروع می شود که یک مرد از لحاظ جنسی فعال می شود و نوع ثانویه به مواردی اطلاق می شود

که یک مرد پیش از این کنترل انزال در سطح قابل قبولی داشته و پس از این دچار PE می شود.^(۱۷و۱۸)

PE نوع اولیه اینگونه انگاشته می شد که که دارای یک بخش بیولوژیک به همراه جزء روانی می باشد در

حالیکه در نوع ثانویه ، استرسورهای وضعیتی و روانی و همچنین داروها و بیماری های خاص پزشکی

را دخیل می دانند.

طی این سال ها ، تلاش های متعددی جهت تقسیم بندی های مختلف برای PE انجام شد که چندین مورد نیز ارائه شد؛ برای مثال نوع Global در برابر نوع Situational (وضعیتی).

در سال ۲۰۰۶ آقای والدینگر ، وجود چهار زیرگروه از PE را با پاتورن های مختلف پیشنهاد داد. (۲۰۱۹)
که حمایت از این طبقه بندی همچنان در حال بررسی است و به تدریج گسترش خواهد یافت. (۲۱)

شیوع و اپیدمیولوژی:

اطلاعات قابل اعتماد و معتبری در مورد شیوع PE نوع دائمی و اکتسابی در جمعیت عمومی مردان وجود ندارد. بر اساس گزارشات رسیده از خود بیماران، PE به طور معمول به عنوان شایعترین شکایت اختلال جنسی مردان شناخته می شود و تخمین زده می شود که ۴ تا ۳۹٪ مردان جامعه دچار این مشکل باشند. (۱۶) بر اساس مطالعات اخیر ، ۲۰ تا ۳۰٪ جمعیت مردان در هر زمانی از طول زندگی می توانند دچار PE شوند و تعدادی از محققین بر این باورند که تا ۳/۴ مردان در دوره زندگی خود، درجاتی از PE را تجربه خواهند کرد. (۲۲)

بر اساس داده های مطالعه GSSAB (مطالعه جهانی رفتارها و نگرش های جنسی) یک بررسی بین المللی در مورد نگرش ها، رفتارها، باورها و رضایت جنسی ۲۷۵۰۰ مرد و زن با سنین بین ۴۰ تا ۸۰ سال انجام شده که شیوع جهانی PE را در تمام گروه های سنی حداکثر ۳۰٪ گزارش کرده. (۲۴ و ۲۳) بر خلاف مطالعه GSSAB، مطالعه PEPAS (بررسی نگرش و شیوع انزال زودرس) شیوع PE در میان مردان ۱۸ تا ۷۰ سال را ۲۲/۷٪ ذکر می کند. (۲۵)

بنابراین بین بروز PE در مطالعات اپیدمیولوژیکی که براساس گزارشات خود بیمار و یا تعاریف متناقض PE می باشد^(۲۶) و همچنین آن دسته از مطالعات در مورد IELT بر اساس کورنومتر، توافق یکسانی وجود ندارد.^(۲۷و۸)

پاتوفیزیولوژی انزال زودرس:

Ejaculation (انزال) یک پروسه پیچیده فیزیولوژیک است که همچنان بطور کامل شناخته شده نیست. انزال با هماهنگی دو پدیده مجزا به وقوع می پیوندد؛ Emission و Expulsion که هرکدام دارای ساختارهای آناتومیک خود و مسیرهای تنظیم عصبی مشابه می باشند.

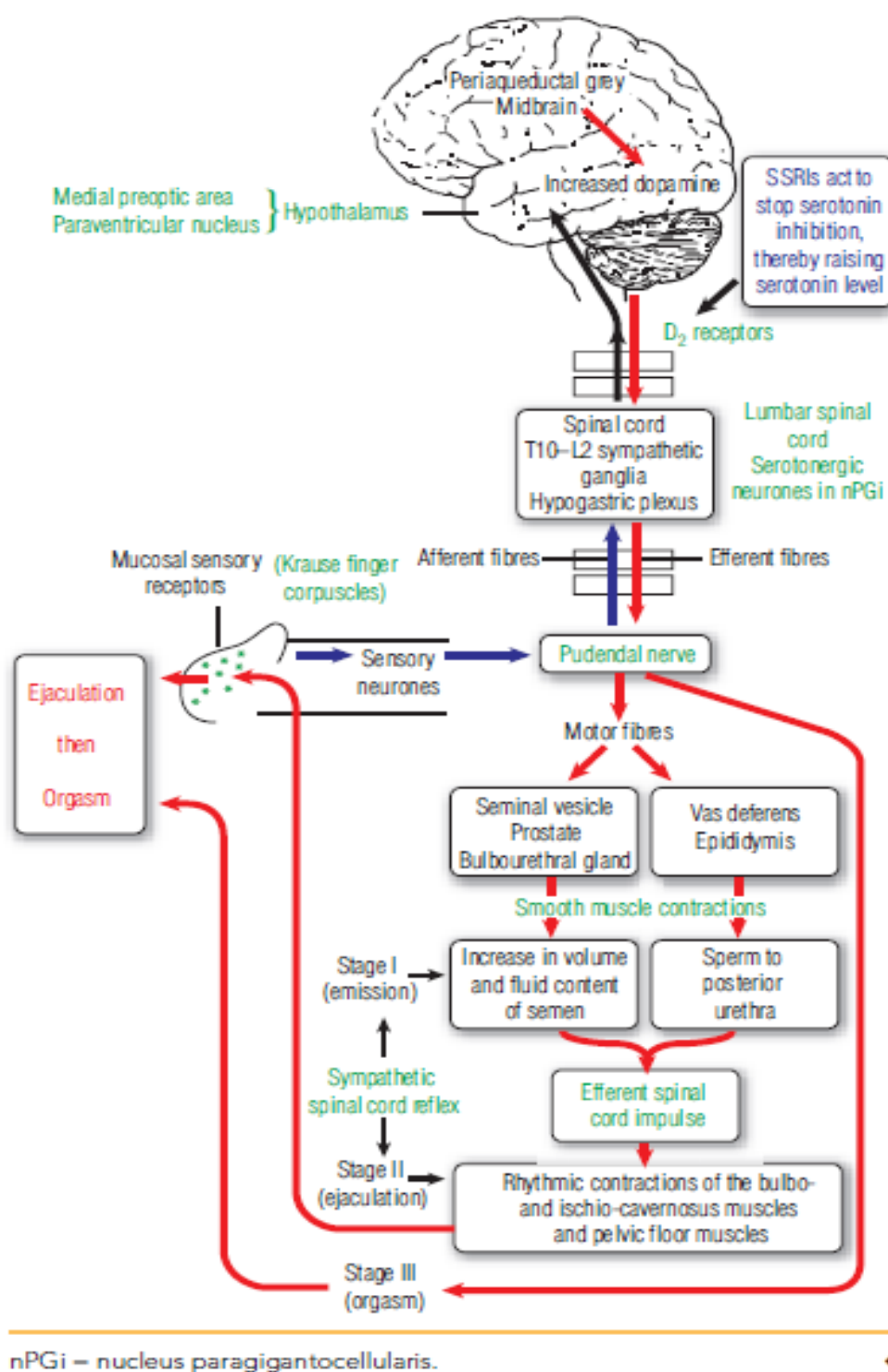
فاز Emission کار انتقال اسپرم را با انقباض عضلانی از اپیدیدیم ها از طریق وازدفران ها و تجمع آن ها در پیشابراه خلفی و پروستات انجام می دهد؛ جاییکه در آن مایعات حاصل از پروستات و سمینال وزیکل ترکیب می شوند. این مرحله به طور مرکزی کنترل می شود و تاحدی نیز تحت تأثیر احساسات ایجاد شده نیز می باشد. این رفلکس با واسطه مرکز انزال نخاعی که در سطوح توراکولومبار و لومبوساکرال قرار دارد، هماهنگ می شود.^(۲۸و۲۹)

فاز Expulsion (دفع) شامل شل شدن اسفنکتر خارجی ادراری و هماهنگی انقباضات بولبوکاورنوس و عضلات کف لگن است که جهت خارج کردن منی از مجرای خروجی ادرار و همزمان با آن انقباض گردن مثانه برای جلوگیری از جریان رتروگرید صورت می گیرد. این فاز دوم توسط یک رفلکس طناب نخاعی تنظیم می شود.^(۲۹)

مطالعه های انجام شده در انسان ها و موش های صحرایی، مراکز مغزی مشخصی را جهت تنظیم پدیده مشخص کرده اند. به طور مشخص هسته پاراگیگاتوسلولاریس و ناحیه پره اپتیک داخلی در Forebrain به ترتیب اثرات مهارى و تحریکى را طی پروسه انزال اعمال می کنند.^(۳۰ و ۳۱)

مطالعات انسانی در مورد جریان خون مغزی در طی انزال اشاره دارد به نواحی فعالی در مخچه ، پوتامن و ناحیه تگمنتال قدامی مغز میانی که همگی به جزء پاداش مربوط می شوند.^(۳۲) ایمپالس هایی که از این نواحی می رسند با اطلاعات حسی محیطی حاصل از عصب دورسال پنیس ترکیب می شوند که باعث تحریک مرکز نخاعی انزال و بدنبال آن هماهنگی خروجی سمپاتیک و پاراسپاتیک جهت تنظیم هر کدام از فازهای انزال می شوند.^(۲۸) بسیاری از نوروترنسمیتر ها در تعدیل و تنظیم پدیده انزال ، با یک نقش کوچک اما مؤثر و قاطع در سطوح مختلف دستگاه کنترل انزال، درگیر هستند. اگرچه نوراپی نفرین و استیل کولین به طور محیطی در تنظیم انزال اثر دارند ولی تحقیقات انجام شده طی سال های اخیر روی نقش نخاعی و مغزی سروتونین (5-HT) و دوپامین متمرکز شده اند.

انتقال سروتونین به طور فراوان در چندین مرکز مغزی و نخاعی صورت می گیرد و هر دو فاز انزال را تنظیم می کند.^(۳۱ و ۳۳) فرضیه اخیر در مورد گروه های مشخصی از گیرنده 5-HT که در اثرات تحریکی و مهارى سروتونین دخیل هستند، یک پایه ای است برای ادامه تمرکز و بررسی روی داروهای SSRI به عنوان درمان دارویی انزال زودرس.



شکل ۱. نورویژنر انزال

اتیولوژی PE:

طی دهه های گذشته تلاش های زیادی جهت بیان علت PE انجام شده که شامل طیف وسیعی از تئوری های بیولوژیک و سایکولوژیک بوده است که بیشتر این تئوری ها شواهد محکمی برای آنها نیست و در حد حدس و گمان هستند. بدون شک عوامل ایجادکننده PE پیچیده هستند و علل PE دائمی با PE اکتسابی متفاوت است.

دانسته های ما در مورد کنترل مرکزی نوروشیمیایی انزال بسیار ابتدایی است. اگرچه مطالعات اخیر الکتروفیزیولوژیک و تصویربرداری ها ، یک کاهش و افزایش فعالیت عصبی در چندین ناحیه مغز در حین برانگیختگی جنسی و انزال را تأیید کرده اند.^(۳۴) زمان تأخیر انزال (دوره کمون انزال) (Ejaculator Latency Time) احتمالاً به طور ژنتیکی توسط عوامل بیولوژیک متفاوت تعیین می شود که بین جمعیت ها و فرهنگ های گوناگون فرق می کند.

PE اکتسابی به طور معمول به علت اضطراب از عملکرد و رابطه جنسی^(۳۵)، مشکلات روانی یا ارتباطی^(۳۵)، اختلال نعوظی (ED)^(۳۶،۳۳) و گاهی پروستاتیت^(۳۷)، پرکاری تیروئید^(۳۸)، قطع داروهای مصرفی^(۳۹) و یا داروهای روانگردان^(۴۰)، ایجاد می شود. فرم اکتسابی PE ممکن است با درمان دارویی و یا سایکولوژیک بیماری زمینه ای درمان شود.^(۴۱)

درمان های موجود برای انزال زودرس :

درمان PE می تواند یک چالش مهم برای پزشک باشد. این به این خاطر است که پاتوفیزیولوژی PE همچنان به طور کامل شناخته شده نیست. طی سال ها چندین وجه درمانی در معرض امتحان قرار گرفته است ولی همچنان مطالعات کمی روی اثربخشی و ماندگاری طولانی برای بیشتر درمان های موجود انجام شده است.

بطور کلی دو جنبه و دیدگاه در درمان PE وجود دارد که بر اساس اتیولوژی توافق شده حال حاضر بنا شده؛ ۱. درمان غیردارویی ۲. درمان دارویی (سیستمیک و موضعی)

درمان غیردارویی

رفتار درمانی (Behavioural Therapy) :

استراتژی "Stop-Start" (توقف آمیزش جنسی و شروع مجدد آن بعد از یک تأخیر کوتاه) و تکامل طبیعی آن به سمت تکنیک "Squeeze" (استفاده فیزیکی از فشار در ابتدای سر آلت تناسلی) از سال ۱۹۵۰ تا به امروز گزارش شده است.^(۴۲) هرچند فواید کوتاه مدت (فواید علامتی در ۶۵-۴۵٪ افراد) گزارش شده ولی نتایج طولانی مدت از این روش درمانی قطعی نبوده (بعد از سه سال پیگیری ۷۵٪ مردان هیچ نوع بهبودی نشان نداده اند)^(۴۳)

یک استراتژی دیگر نیز که مشخصاً برای مردان جوان تر با مشکل PE می باشد؛ استمناء و خودارضایی قبل از شروع آمیزش است . که نسبتاً باعث بی حس شدن آلت تناسلی و نهایتاً تأخیر در انزال می شود.^(۴۴)

روان درمانی (Psychotherapy):

روان درمانی شامل تعلیم و آموزش هم به بیمار و هم به شریک جنسی فرد می باشد . که می تواند به صورت درمان Psychsexual در ابتدای ازدواج و شروع رابطه صورت بگیرد.^(۴۵) در این روش تمرین های خاصی به یک یا هر دو شریک جنسی توصیه می شود که به رفع مشکل خاص آنها کمک می کند. تمام این تمرینات باید در خلوت انجام گیرند و هرگز نباید در حضور درمانگر اقدام به انجام آنها کرد. با توجه به کوتاه بودن اثر این روش و مشکلاتی از قبیل عود و عدم همکاری لازم همسر بیمار، گرایش به سمت روش درمان دارویی افزایش یافته است.^(۴۷)

درمان دارویی موضعی:

این تئوری که مردان با مشکل PE افزایش حساسیت تناسلی دارند، یک دلیل و توجیهی را برای استفاده از داروهای موضعی مثل مواد بی حس کننده موضعی فراهم می کند. استفاده از درمان بی حسی موضعی جهت تأخیر انزال ،اولین بار توسط آقای اسکاپیرو در سال ۱۹۴۳ بیان شد.^(۴۶) داروهای موضعی از این لحاظ خوب است که به هنگام نیاز استفاده شود و همچنین عوارض سیستمیک بسیار کمی نیز دارند.این دارو ها بسیار مؤثر گزارش شده اند ، هرچند مطالعات انجام شده اغلب کوچک و جزئی بوده اند.^(۴۷)

Severance-secret(SS) Cream : کرم SS ترکیبی از ۹ داروی سستی است شامل جینسینگ کره ای ، سم Bufonoid و دارچین (Cinnamon) . بعضی از این مواد علاوه بر خاصیت بی حسی موضعی ویژگی های وازواکتیو نیز دارند . در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی بین کرم SS و پلاسبو ، میانگین IELT قبل از درمان از ۱/۳۷ دقیقه به ۱۰/۹۲ دقیقه بعد از درمان با کرم SS پیدا کرده.^(۴۸) کرم SS تنها در کشور کره در دسترس است و تمام مطالعاتی که اثربخشی آن را ارزیابی کرده اند ، در همان کشور و توسط یک گروه تحقیقاتی انجام شده است. این کرم معمولاً یک ساعت قبل از دخول استفاده می شود و سریعاً قبل از دخول باید شسته شود. همچنین گاهی بعضی از بیماران از رنگ و بوی نامطبوع آن شکایت می کنند. کرم SS در حال حاضر برای استفاده در اروپا و آمریکا تأیید نشده است.^(۴۷)

Lignocaine : این اسپری با نام تجاری Stud100 یا Premjact ، سال های بسیاری است که به عنوان یک داروی بدون نیاز به نسخه به فروش می رسد. عنصر اصلی این اسپری ماده بی حسی موضعی Lignocaine 9.6% است. از لحاظ تئوری این اسپری با همان مکانیسم سایر مواد بی حس کننده عمل می کند ، هرچند اطلاعات کافی از کارآزمایی بالینی جهت استفاده از آن موجود نیست.^(۴۷)

کرم لیدوکائین- پریلوکائین (EMLA) : یک کرم موضعی است که شامل ۲/۵٪ از لیدوکائین و پریلوکائین جهت استعمال موضعی است. مطالعات کارآزمایی بالینی محکمی برای تأیید آن انجام شده که در همه آن ها علاوه بر مؤثر بودن این کرم ، بی حسی ناحیه تناسلی در هر دو جنس نیز گزارش شده است.^(۴۹)

اسپری لیدوکائین- پریلوکائین (PSD 502) : ترکیب زودگذار موضعی برای انزال زودرس (TEMPE) یک ترکیبی از Lignocaine و Prilocaine است که بصورت ذرات ائروسول در دوزهای تعیین شده و مشخص آماده شده است. هر اسپری ۷/۵ میلی گرم لیدوکائین و ۲/۵ میلی گرم پریلوکائین را آزاد می کند. این دارو سریع الاثر است و در مطالعات کوچک انجام شده مؤثر گزارش شده است. این دارو به اپی تلیوم کراتینیزه شده نفوذ نمی کند و تنها گلنس آلت تناسلی را بیحس می کند.^(۵۰) در یک مطالعه بزرگ چندمرکزی در فاز III از ۳۰۰ بیمار، این دارو (TEMPE) میزان IELT را از ۰/۶ دقیقه به ۳/۸ دقیقه افزایش داد و دارو به خوبی توسط بیماران و شرکای جنسی آنها تحمل شد.^(۵۱) ولی طی مطالعاتی در تعدادی از زنان، احساس سوزش حین آمیزش جنسی گزارش شده است.^(۵۰ و ۵۱)

Dyclonine / Alprostadil : دیکلونین یک بی حس کننده موضعی است که معمولاً در حیطه دندانپزشکی استفاده می شود. این دارو را با آلپروستادیل به عنوان یک وازودیلاتور ترکیب کرده اند که جهت درمان PE استفاده می شود. این محصول باید روی نوک آلت تناسلی در ناحیه مه آ استفاده شود. تنها یک بررسی مقدماتی هست که ادعا می کند این دارو اثر مثبت دارد ولی به هر حال اطلاعات ناکافی است و مطالعات بیشتری نیاز است تا اثربخشی آن را تأیید کند.^(۵۲)

درمان دارویی سیستمیک :

تلاش و جست و جو جهت به دست آوردن یک داروی مؤثر برای درمان نهایی PE طی دهه های اخیر در حال انجام و پیشرفت است. تعدادی از دارو ها وعده هایی را جهت درمان PE داده اند که درجاتی از موفقیت را نیز داشته اند. در حال حاضر تنها یک دارو (Dapoxetine) هست که پروانه تجویز جهت درمان PE را گرفته است. هر چند سایر دارو هایی که در ذیل توضیح داده خواهد شد نیز می توانند استفاده شوند؛ البته با این شرط که بیمار از نداشتن تأییدیه FDA برای درمان PE اطلاع داشته باشند.^(۵۳)

داروهای قدیمی :

✓ آلفابلاکرها (Terazocin, Alfusozin, Phenoxybenzamine) و

مهارکننده های مونوآمینواکسیداز (MAOI_s) (Phenelzine, Isocarboxazide)

هر دو دسته آلفابلاکرها و MAOI ها اولین داروهای خوراکی مورد استفاده در درمان PE بودند. ولی به خاطر عوارض وابسته به آلفا بلاکرهاى غيرانتخابى استفاده آنها محدود شد و دیگر این داروها در درمان PE مورد استفاده قرار نگرفت.^(۵۳، ۵۴ و ۵۵) بیشتر آلفابلاکرهاى انتخابى مانند ترازوسین امیدهایی را در درمان مردانی که توأمأً با PE از علایم مجرای تحتانی ادراری رنج می بردند، ایجاد کردند.^(۵۶)

داروهای جدید :

داروهایی که در حال حاضر توسط پزشکان جهت درمان PE مورد استفاده قرار می گیرند شامل ضدافسردگی ها، مواد بی حسی موضعی و مهارکننده های فسفودی استراز نوع ۵ می باشند.

Tricyclic Antidepressants (کلومیپرامین): طبق شواهد موجود ، تجویز روزانه و

On-Demand کلومیپرامین باعث افزایش IELT در بیماران با مشکل PE می شود.^(۵۷و۵۸و۵۹) ولی

استفاده از کلومیپرامین به علت عوارض همراه با آن مثل خستگی ، گیجی، خشکی دهان و هیپوتنشن

محدود شده است و همچنین طبق بررسی های انجام شده بدنبال تجویز متوالی و منظم کلومیپرامین

، عوارض ایجاد شده به طور مشخصی بیشتر از درمان با SSRIs گزارش شده است.^(۵۷)

SSRIs (Sertraline , Paroxetine , Fluvoxamine ,Fluoxetine ,escitalopram) :

داروهای سروتونرژیک ثابت شده که در درمان PE مؤثر هستند و احتمالاً مکانیسم آنها حول محور

فعالسازی گیرنده 5-HT_{2c} می چرخد که منجر به تأخیر انزال می شود.^(۶۰) اثر SSRIs روی تأخیر انزال

اولین بار توسط آقای پاترسون اشاره شد ؛ به هنگامیکه مردان دچار افسردگی را با این داروها درمان می

کرد.^(۶۱) پس از آن مطالعات انجام شده اثربخشی SSRI ها روی تأخیر در انزال را نشان دادند که طی

چندین روز از شروع درمان اثر آن مشاهده خواهد شد. در مطالعات مختلف گزارش شده که استفاده از

SSRI ها بین ۲ تا ۸ برابر ، IELT را افزایش می دهند.

استفاده از فلوکستین برای درمان PE اولین بار توسط آقای فورستر بیان شد.^(۶۲) و آقای والدینگر و همکاران اولین بررسی کارآزمایی بالینی تصادفی جهت ارزیابی پاروکستین در درمان PE را در سال ۱۹۹۴ انجام دادند. بررسی های بعدی توسط همان گروه تحقیقاتی اثربخشی تعدادی از SSRI ها را جهت درمان PE نشان داد. (فلوکستین ، فلوواکسامین ، پاروکستین و سرتالین) البته با اثربخشی و عوارض متفاوت.^(۶۳) فلوکستین، سرتالین و پاروکستین هر سه باعث افزایش معناداری در IELT می شوند در حالیکه تفاوت آماری با فلوواکسامین ندارند.

آقای کیم و همکاران نیز نشان دادند که درمان با سرتالین تقریباً اثربخشی مشابهی با کلومیپرامین و همچنین عوارض کمتری نسبت به آن دارد.^(۵۷) مطالعات بعدی انجام شده ، اثربخشی سرتالین را در درمان PE تأیید کردند.^(۶۴و۶۵و۶۶)

عوارض ناخواسته با SSRI ها معمولاً جزئی و خفیف است که شامل خستگی ،خمیازه کشیدن،عوارض گوارشی مثل تهوع ،اسهال و تعریق و ... می باشد که معمولاً این عوارض در شروع درمان ظاهر می شود و نهایتاً طی ۲ تا ۳ هفته از بین می رود. همچنین عوارضی مبنی بر کاهش میل جنسی و اختلال نعوظی خفیف و افزایش ریسک خودکشی با استفاده از SSRI ها خصوصاً درمان طولانی مدت پاروکستین ، گزارش شده است.^(۵۷و۵۸) بنابراین بسیار مهم است که به بیماران در مورد عوارض احتمالی این دارو ها توضیح کافی داده شود.

: Dapoxetine

داپوکستین تنها داروی دارای مجوز در درمان PE است. این دارو جهت درمان PE در کشورهایمانند نیوزلند، سوئد، اتریش، فنلاند، آلمان، اسپانیا، ایتالیا و پرتغال تأیید شده است ولی هنوز برای فروش در بازار آمریکا تأیید نشده است.

داپوکستین دارویی است که مشخصاً جهت تجویز بصورت On-Demand استفاده می شود. این دارو یک SSRI کوتاه اثر است که تنها به هنگام نیاز، ۱ تا ۳ ساعت قبل از آمیزش جنسی مورد انتظار، مصرف می شود. این دارو به طور گسترده ای در ۵ کارآزمایی بالینی موردشاهدی فاز III با حدود ۶۰۰ بیمار PE تحت بررسی قرار گرفته است که تا به امروز بزرگترین برنامه کارآزمایی بالینی جهت درمان PE می باشد. هرچند دوام و پایایی (Durability) اثر داپوکستین در مطالعات تصادفی آینده نگر اثبات نشده چرا که تا به حال فرصت پیگیری طولانی مدت فراهم نبوده است.^(۶۷)

ترامادول :

ترامادول یک اپیوئید ضددرد خوراکی است که جهت درمان PE استفاده می شود که با دومکانیسم اثر ضددرد خود را به طور مرکزی اعمال می کند. این دارو هم روی گیرنده μ اپیوئیدی اثر میکند و هم بازجذب سروتونین و نورآدرنالین را مهار می کند. مکانیسم عملکرد آن در PE به خوبی تشخیص داده نشده، هرچند که عملکرد آن در PE را به گیرنده μ اپیوئیدی نسبت می دهند که ممکن است باعث کاهش حساسیت شود، ولی مهار بازجذب سروتونین نیز باعث تأخیر انزال خواهد شد.^(۴۷) طی مطالعه ای در ۶۰ مرد با مشکل PE مقایسه ای بین ترامادول ۲۵ میلی گرم با پلاسبو شد که نشان داد ترامادول،

IELT را از ۱/۱۷ به ۷/۳۷ دقیقه افزایش می دهد. ترامادول علاوه بر افزایش میزان کنترل انزال توسط بیمار، رضایت جنسی فرد را نیز افزایش می دهد.^(۶۸)

مهارکننده های فسفودی استراز ۵ (PDE-5) (Sildenafil , Vardenafil , Tadalafil) :

بسیاری از مردان همزمان با مشکل PE از اختلال نعوظی (ED) نیز رنج می برند. اینکه آیا مردان با PE به علت اضطراب ناشی از انزال زودرس دچار ED ثانویه می شوند یا اینکه مردان با مشکل ED طی مقاربت، زودتر از نعوذ دچار انزال می شوند، همچنان ناشناخته باقی مانده است. به هرحال همچنان یک توجیهی جهت استفاده از مهارکننده های PDE-5 در این مردان وجود دارد که باعث پیدایش این فرضیه می شود که این دارو ها نیز ممکن است در PE اولیه مؤثر باشد.

طی مطالعه ای در سال ۲۰۰۱ مقایسه ای بین اثربخشی داروهای کلومیپرامین، سرتالین، پاروکستین، سیلدنافیل و تکنیک Pause-Squeeze در مردان با مشکل PE انجام شد که یک افزایش ۱۵ برابری IELT را برای سیلدنافیل در مقایسه با افزایش ۳ تا ۴ برابری برای سایر داروها نشان داد.^(۶۹)

متأسفانه مطالعات بعدی، افزایش قابل توجهی را در IELT با سیلدنافیل نشان نداد. هرچند مطالعات جزئی اخیر که از واردنافیل در مقایسه با پلاسبو^(۷۰) یا سرتالین^(۷۱) در مردان با PE دائمی استفاده کرده ، یک افزایش مشخص و قابل توجهی را در IELT توسط این نشان داده. دو مطالعه کوچک نیز نشان داده اند که ترکیب پاروکستین و سیلدنافیل ، افزایش قابل توجهی در IELT نسبت به پاروکستین به تنهایی داشته اند ولی میزان بروز عوارض در درمان ترکیبی نیز بیشتر است.^(۷۲و۷۳)

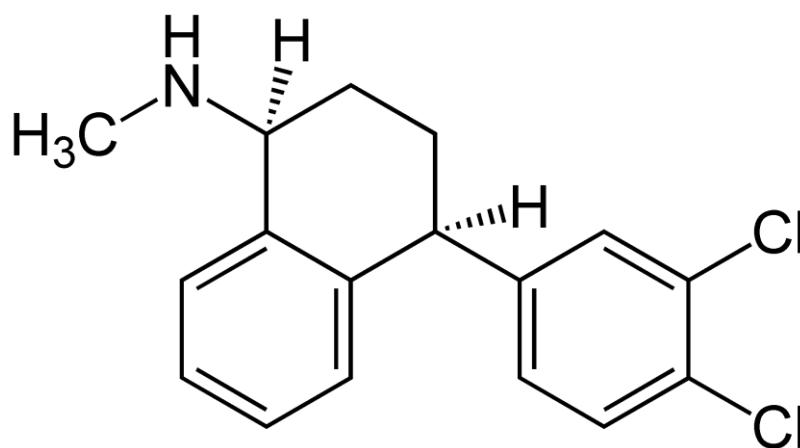
سرتالین:

سرتالین (با نام تجاری Zoloft) یک داروی ضد افسردگی از گروه مهارکننده‌های بازجذب سروتونین است که استفاده از آن برای درمان افسردگی، اختلال وسواسی جبری، اختلال هراس، فوبیای اجتماعی، اختلال خلقی پیش از قاعدگی و اختلال استرس پس از سانحه پذیرفته شده است. ولی طبق آنچه که در فصل اول در قسمت درمان دارویی گفته شد طی دهه های اخیر از داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین برای درمان انزال زودرس نیز استفاده می شود ولی همچنان شواهد دال بر اثربخشی آنها مورد بحث است^(۷۴). این دارو برای اولین بار در سال ۱۹۹۱ وارد بازار شد و در سال ۲۰۰۷ با تجویز در نزدیک به ۳۰ میلیون نسخه پرمصرفترین داروی ضدافسردگی و نهمین داروی پرمصرف در ایالات متحده بوده است^(۷۵). شاید می توان گفت طی سال های اخیر، سرتالین از جدیدترین داروهای SSRI است که وارد بازار ایران شده است. هرچند داروی جدیدی مثل پاروکستین که طبق شواهد موجود، برای درمان انزال زودرس بسیار مؤثر است هنوز وارد بازار ایران نشده است.

سرتالین از طریق جلوگیری از جذب مجدد سروتونین توسط گیرنده‌های عصبی پس سیناپسی و بالابردن غلظت سروتونین در دستگاه عصبی مرکزی عمل می کند. سرتالین هم‌چنین به میزان کمی از جذب مجدد دوپامین جلوگیری می‌کند (حدود ۱٪ قدرت جلوگیری از جذب سروتونین آن) و تا حدی نیز وقفه‌دهنده گیرنده‌های آلفای آدرنالین است (حدود ۱٪ تا ۱۰٪ قدرت جلوگیری از جذب سروتونین آن). فرمول شیمیایی سرتالین $C_{17}H_{17}Cl_2N$ است. نیمه عمر آن بین ۱۳ تا ۴۵ ساعت و در زنان حدود ۱/۵ برابر بیش از مردان است. غلظت آن در پلاسمای خون پس از ۴ تا ۶ ساعت به حداکثر

می‌رسد و درصد وابستگی آن به پروتئین پلاسمای خون حدود ۹۹٪ است. متابولیسم آن کبدی و دفع آن از طریق کلیه صورت می‌گیرد.^(۷۶)

عوارض دارویی که برای سرتالین عنوان می‌شود شامل کاهش تمایلات جنسی، خونریزیهای غیر طبیعی (نقاط قرمز در سطح پوست)، آکاتزیا (عدم تحمل وضعیت نشسته)، بزرگی و احساس کشیدگی پستان و یا ترشح شیر در خانمها، عوارض اکستراپیرامیدال، گرفتگی و پرش ناگهانی عضلات، تب، سرگیجه، خشکی دهان، افزایش احساس تشنگی، خستگی، تغییرات ناگهانی و بی اراده خلق، تپش قلب، راش پوستی، احساس خارش در پوست. همچنین قابل ذکر است که میزان تغییرات خلقی با مصرف این دارو افزایش می‌یابد و البته در افرادی که جوش صورت دارند نباید مصرف شود.^(۷۶)



شکل ۲ - شکل هندسی فرمول ساختاری داروی سرتالین

بیان مسأله

انزال زودرس (PE) شایعترین اختلال جنسی مردان است. بر اساس مطالعات جمعیت شناسی انجام شده در آمریکا و انگلیس، شیوع انزال زودرس (PE) بین ۳۰-۵٪ تخمین زده شود.

PE می تواند زندگی یک مرد را از جنبه های مختلفی تحت تأثیر قرار دهد و باعث مواردی مانند کاهش اعتماد به نفس، ارتباطات عاطفی، ایجاد اضطراب، خجالت و شرمندگی و احساس افسردگی شود.

درمانهای پیشنهادی از سوی AUA (انجمن اورولوژی آمریکا) شامل ۱. SSRI هایی مثل فلوکستین، پاروکستین و سرتالین و همچنین ضدافسردی های سه حلقه ای (TCA) مثل کلومیپرامین می باشد. ۲. کرم های موضعی لیدوکائین و پریلوکائین

طبق گایدلاین AUA، اثربخشی نسبی تجویز داروهای SSRI در درمان PE بصورت روزانه (daily) نسبت به تجویز آن به فرم On Demand قطعی نبوده و همچنان مورد بحث است. (۲)

اینکه آیا دارو به طور منظم و روزانه استفاده شود و یا به طور On-Demand، یک تصمیم و ملاحظه بسیار مهمی است برای بسیاری از بیماران به هنگام انتخاب مناسب ترین دارو جهت درمان PE آنها. تجویز On-Demand دارو سبب یک انعطاف پذیری در استفاده از دارو درست قبل از مقاربت می شود که نتیجتاً باعث کاهش احتمالی عوارض جانبی وابسته به دارو می شود. طبق اطلاعاتی که تا کنون موجود است به طور کلی فواید تجویز On-Demand نسبت به تجویز روزانه و منظم در درجه دوم قرار دارد. از طرف دیگر تجویز روزانه اجازه تجربه جنسی فوری بیشتری را به افراد می دهد ولی در

عوض ، تجویز روزانه و منظم باعث Exposure بیشتر بیمار با دارو و در نتیجه عوارض دارویی بیشتری خواهد شد. (۵۳)

درمان طولانی مدت با SSRI همراه با عوارض ناخواسته ای همچون اختلال عملکرد جنسی و علائم ناشی از قطع ناگهانی دارو (سندرم محرومیت) مانند تهوع ، سرگیجه ، اضطراب، لرزش و تپش قلب می باشد. هدف هرکدام از روش های درمانی PE این است که مدت زمان تحریک جنسی تا ایجاد انزال را افزایش دهد.

در بیشتر مطالعات انجام شده با موضوع درمان انزال زودرس که در فصل آینده به اجمال بحث خواهد شد ، اثربخشی داروهای مورد نظر و عوارض آنها معمولاً در کوتاه مدت (۴ هفته) بررسی شده و صحبتی از تحمل پذیری (Tolerability) و پایداری درمانی (Durability) در طولانی مدت نشده است.

ما در این بررسی بنا داریم اثربخشی و تحمل پذیری و پایداری و مقاومت سرتالین را در درمان زودانزالی بسنجیم و اینکه آیا درمان با سرتالین بطور روزانه در طولانی مدت مؤثر خواهد بود یا خیر.

اهداف و فرضیات (OBJECTIVE & HYPOTHESIS):

الف- هدف اصلی طرح (General Objective):

تعیین اثربخشی سرتالین خوراکی روزانه در طولانی مدت جهت درمان انزال زودرس

ب- اهداف اختصاصی (Specific Objectives):

۱. تعیین اثربخشی پلاسبو در درمان زودانزالی در گروه شاهد
۲. تعیین اثربخشی سرتالین در افزایش میزان IELT در گروه مورد مداخله
۳. مقایسه روند IELT در قبل و بعد از مصرف سرتالین در گروه مورد مداخله براساس ۸،۴ و ۱۲ هفته
۴. مقایسه روند IELT در قبل و بعد از مصرف سرتالین در گروه شاهد بر اساس ۸،۴ و ۱۲ هفته

ج- اهداف کاربردی (Applied Objectives):

۱. تغییر نوع دارو یا شیوه مصرف دارو در صورت بروز عدم پایداری اثربخشی دارو
۲. تعیین پروتکول درمانی انزال زودرس با داروی سرتالین

د-اهداف فرعی:

۱. آیا مصرف سرتالین بصورت On-Demand نسبت به شیوه Daily موجب افزایش بیشتری در میزان IELT خواهد شد؟

ه-فرضیه ها (Hypothesis):

۱. سرتالین باعث افزایش میزان IELT میشود.
۲. مصرف پلاسبو در گروه شاهد با افزایش قابل توجه میزان IELT همراه نخواهد بود.
۳. سرتالین باروش های مختلف تجویز (Daily or On-demand) اثرات درمانی متفاوتی خواهد داشت.
۴. درمان با سرتالین بطور روزانه در طولانی مدت مؤثر نخواهد بود.

فصل دوم

بررسی متون

بررسی متون

در یک مطالعه در دانشگاه علوم پزشکی ارتش توسط دکتر بیژن رضاخانیها و همکارانش در مورد بررسی فراوانی انواع اختلال جنسی و عوامل مرتبط در بیماران مرد مراجعه کننده به درمانگاه اورولوژی بیمارستان ۵۰۱ ارتش روی ۱۵۰ نفر با اختلال جنسی انجام شد که فراوانی انزال زودرس ۳/۳۹٪، اختلال نعوظی ۷/۲۲٪، اختلال میل جنسی ۷/۴٪ و اختلال نعوذ و انزال زودرس با همدیگر ۳۲٪ بوده است.^(۷۷)

در مطالعه walter Cardona در سال ۲۰۱۰ یک بررسی دقیقی برای تعریف PE و درمان های موجود انجام شده که بدنبال آن چندین تعریف ارائه شده. هرچند یک توافق عمومی و اجماع کلی بر روی چگونگی تعریف این موضوع وجود ندارد. در این مطالعه نزدیک ۵ نوع تعریف آورده شده که آخرین تعریف معتبر توسط انجمن بین المللی Sexual Medicine در سال ۲۰۰۸ ارائه شده. در نتیجه گیری این مقاله آورده شده که PE سه خصوصیت مشخص دارد: ELT کوتاه، نبود کنترل و نارضایتی جنسی.^(۷۸)

آقای Turgay Akgül و هماران از ترکیه در سال ۲۰۰۸ در بررسی ۸۰ مورد با مشکل PE، مقایسه ای بین سرتالین و سیتالوپرام با IPE Score انجام دادند که یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) بود و طی آن به گروه اول سرتالین روزانه و به گروه دوم سیتالوپرام روزانه به مدت ۸ هفته داده شد که پس از طی این مدت در گروه اول که سرتالین روزانه دریافت کرده بود؛ IPE Score از ۲۰/۹ به

۳۹/۵ رسید ($P_v < 0.001$) که در هر دو گروه معنادار بوده. نتیجتاً سیتالوپرام و سرتالین در درمان PE مطمئن و اثربخش هستند و بین این دو دارو تفاوتی جهت درمان PE نیست.^(۷۹)

در مطالعه آقای Arafa و همکاران از مصر در سال ۲۰۰۶، ۱۴۷ بیمار دچار PE در یک مطالعه تصادفی یک سوکور، به دو گروه ۷۷ (۱) و ۷۰ (۲) نفری تقسیم شدند که به گروه اول سرتالین خوراکی ۵۰ میلی گرم روزانه به مدت ۴ هفته و به گروه دوم پلاسبو به مدت ۴ هفته داده شد که در گروه اول میانگین IELT از ۰/۷ به ۳/۳ و در گروه دوم که پلاسبو دریافت کردند؛ میانگین IELT از 0.8 ± 1.5 تغییر نکرد و ثابت ماند. ($P_v < 0.05$) که نهایتاً نشان دهنده اثربخش بودن سرتالین در کوتاه مدت است. در طی این مطالعه ۶۶٪ بیمارانی که Follow up شدند پس از ۶ ماه از قطع داروی سرتالین دچار علایم سندرم محرومیت و بازگشت مجدد PE شدند.^(۸۰)

آقای H.Biri و همکاران از ترکیه در سال ۱۹۹۸ در یک مطالعه دوسوکور موردشاهدی، اثربخشی و عوارض سرتالین را در درمان PE بررسی کردند که طی آن از ۳۷ بیمار مورد PE به ۲۲ بیمار سرتالین ۵۰ میلی گرم خوراکی بطور روزانه به مدت ۴ هفته و به ۱۵ نفر پلاسبو روزانه تا ۴ هفته تجویز شد که نهایتاً در گروه مورد که سرتالین روزانه داده شد؛ IELT طی ۴ هفته پس از شروع درمان به میزان قابل توجهی افزایش پیدا کرده بود. ($P_v < 0.01$)^(۶۵)

در مقاله آقای Wang Weifu و همکاران از چین در سال ۲۰۰۷ که یک Review Article با موضوع SSRIها در درمان PE است، ذکر شده که انواع مختلفی از SSRIها مثل فلوکستین، سرتالین، پاروکستین و سیتالوپرام به طور گسترده در درمان PE استفاده می شود ولی اثربخشی آن ها در حد

متوسط است و همچنین هیچ نوع توافق بین المللی در مورد نوع دارو ، دوز و پروتکول درمانی و طول مدت درمانی وجود ندارد ولی به نظر می رسد که پروتکول On-Demand نسبت به Daily ارجح باشد. (۸۱)

آقای Rowland و همکاران از دانشگاه جان هاپکینز در سال ۲۰۰۱ طی بررسی ۴ مرد با مشکل PE که تحت درمان با کلومیپرامین ۲۵ میلی گرم به هنگام نیاز (On-Demand) بودند و نتیجه ای حاصل نشده بود را تحت یک مطالعه مداخله ای آینده نگر قرار دادند به طوریکه طی ۱۲ هفته کلومیپرامین را به صورت روزانه و با دوز ۱۰ میلی گرم تجویز کرده و به تدریج تا ۳۰۰ میلی گرم افزایش دادند که نتیجتاً یک اثربخشی Dose-Response روی تأخیر انزال با افزایش دوز کلومیپرامین به ۳۰۰ میلی گرم روزانه مشاهده شد ؛ به صورتی که زمان تأخیر از ۲۵ ثانیه به ۲۲۰ ثانیه افزایش پیدا کرد که از نظر بالینی قابل توجه می باشد . بنابراین مردان با PE که به کلومیپرامین On-Demand پاسخ نمی دهند، ممکن است به سادگی با افزایش دوز دارو به صورت روزانه و یا تغییر رژیم دارویی به درمان پاسخ بدهند. (۸۲)

آقای McMahon در سال ۱۹۹۸ از استرالیا طی مقاله ای ، ۴۶ مرد با مشکل PE با میانگین سنی ۴۶ سال را تحت درمان با سرتالین ۲۵ میلی گرم روزانه به مدت ۳ هفته قرار داد و پس از آن دوز سرتالین را به ۵۰ میلی گرم به مدت ۳ هفته و نهایتاً به ۱۰۰ میلی گرم روزانه افزایش داد که متوسط تأخیر انزال از ۱ دقیقه در قبل از درمان به ۷/۶ دقیقه با دوز ۲۵ و به ۱۳/۱ دقیقه با دوز ۵۰ و به ۱۶/۴ دقیقه با دوز ۱۰۰ میلی گرم افزایش پیدا کرد که طی درمان سه هفته ای با دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه ، عوارض ناخواسته دارویی از جمله Anejaculation به ۴۳٪ افزایش یافت. (۲۲)

آقای Neil و همکاران از استرالیا در مقاله ای در سال ۲۰۰۸ که یک Clinical Update در مورد درمان PE است، ۳ دارو را جهت درمان PE پیشنهاد می دهند که شامل کلومیپرامین، پاروکستین و سرتالین است و دوز پیشنهادی سرتالین را ۲۰ تا ۲۰۰ میلی گرم بصورت Daily و یا ۵۰ میلی گرم ۴ تا ۸ ساعت قبل از مقاربت، ذکر می کنند.^(۸۳)

آقای Waldinger و همکاران از هلند در سال ۲۰۰۵، در بررسی مروری مطالعات فارماکودینامیک در مورد آنتاگونیست گیرنده 5-HT به این نتیجه رسید که درمان SSRI On-Demand ها اثر تأخیری کمتری نسبت به درمان Daily دارند و استفاده ترکیبی از SSRIs با آنتاگونیست های گیرنده 5-HT_(1A) مثل Pindolol , Risperidone , Alprenolol و ... باعث افزایش احتمالی تأخیر انزالی می شود.^(۸۴)

مجدداً آقای Waldinger و همکاران در سال ۲۰۰۷ در بررسی پرسشنامه ای از ۸۸ مرد آلمانی که درمان نگرفته بودند؛ ۸۱٪ افراد درمان خوراکی روزانه را به نوع On-Demand قبل از مقاربت ترجیح می دهند. بیشترین استدلالی که جهت درمان روزانه ذکر می شود این است که درمان Daily کمترین اثر را در مورد مقاربت ناگهانی و از قبل تعیین نشده دارد.^(۸۵)

آقای Touma و MaMahon ثابت کردند که تجویز SSRIها بصورت روزانه، پاسخ بعدی به روش On-Demand را افزایش می دهد.^(۸۶)

طبق گایدلاین AUA، اثربخشی نسبی تجویز داروهای SSRI در درمان PE بصورت روزانه (daily) نسبت به تجویز آن به فرم On Demand قطعی نبوده و همانان مورد بحث است.^(۲)

فصل سوم

مواد و روش کار

مواد و روش کار (Material & Methods)

جمعیت مورد مطالعه : مردان ۲۰ تا ۵۰ سال با شکایت انزال زودرس که طبق تعریف کمیته ISSM، دارای بیماری Premature Ejaculation هستند.

شرایط ورود به مطالعه : مردان متأهل ۲۰ تا ۵۰ سال، امکان مقاربت حداقل یک بار در هفته، عدم رضایت از زمان انزال

شرایط خروج از مطالعه : سن زیر ۲۰ و بالای ۵۰ سال، عدم امکان مقاربت حداقل یک بار در هفته، عفونت ادراری تناسلی، اختلالات نورولوژیک، بیماری های زمینه ای (دیابت، بیماری قلبی، فشارخون، اختلال تیروئید) مصرف داروهای روانپزشکی، مصرف الکل، Erectile Dysfunction، سابقه جراحی لگن

مکان و زمان مورد مطالعه: بیماران مراجعه کننده به درمانگاه اورولوژی بیمارستان شهیدرجایی از بهار سال ۱۳۹۱ تا بهار ۱۳۹۲

ابزار مطالعه : شامل پرسش نامه هایی بود که توسط محقق تألیف شده و برای تمام افراد مطالعه در بدو مراجعه و طی مطالعه پر شد و حاوی اطلاعات فردی اعم از مدت زمان ازدواج و طول مدت مشکل PE فرد و تعداد مقاربت در هفته، عوارض ایجاد شده طی درمان، سؤالاتی پیرامون بیماری های زمینه ای فرد می باشد و همچنین میانگین مدت زمان انزال هر بیمار بدنبال هر بار مراجعه طی سه ماه در آن ثبت می شد.

حجم نمونه

$$N = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{(\mu_2 - \mu_1)} = 21$$

$$\alpha = 0.01 \quad Z_{1-\alpha/2} = 2.575 \quad Z_{1-\beta} = 1.28$$

$$1-\beta = 0.10$$

$$\mu_1 = 0.6$$

$$\mu_2 = 5.4$$

$$\sigma = 4/35$$

$$21 + 20\% * 21 (\text{loss to follow up}) = 26$$

اعداد μ_1 و μ_2 با توجه به مقاله های مشابه برابر اعداد بالا در نظر گرفته شد و با توجه به مطالعه مشابه صورت گرفته و اینکه کوواریانس مطالعه را نمی دانیم برابر صفر فرض شد. نهایتاً از لحاظ آماری مطالعه را باید با حداقل ۶۰ نفر آغاز میکردیم.

روش اجرای طرح : در این مطالعه کارآزمایی بالینی که با هدف بررسی اثربخشی داروی سرتالین در

درمان انزال زودرس انجام شد ، در مجموع ۹۵ مرد با شکایت انزال زودرس جهت همکاری در پژوهش

ما ثبت نام کردند که بعد از معاینات اولیه و در نظر گرفتن شرایط ورود و معیارهای خروج از مطالعه

۱۵ نفر بعلت نداشتن شرایط ، از همان ابتدا از مطالعه حذف شدند و نهایتاً تعداد ۸۰ بیمار با مشکل انزال

زودرس مورد بررسی قرار گرفتند. سپس افراد باقی مانده به صورت تخصیص تصادفی به دو گروه

مورد (گروه A) و شاهد (گروه B) تقسیم شدند. گروه مورد، تحت درمان با سرتالین خوراکی ۵۰ میلی گرم به صورت روزانه برای مدت ۳ ماه قرار گرفت و به گروه شاهد، پلاسبو به صورت روزانه برای مدت ۳ ماه داده شد.

مطالعه بصورت **Balanced block Randomized, Double blind** انجام گرفت.

روش نمونه گیری تخصیص تصادفی بوده و بلوک ها بر این اساس از جدول تصادفی اعداد انتخاب شدند. بلوک ها شامل $AABB(1)$, $BBAA(2)$, $ABAB(3)$, $BABA(4)$, $ABBA(5)$, $BAAB(6)$ می باشند. و سپس به طوری که نه پزشک و نه خود بیمار اطلاع داشته باشد؛ فرد سومی خارج از مطالعه طبق ترتیب جدول به افراد گروه A سرتالین و افراد گروه B پلاسبو داده شد. سپس زمان $IELT_0$ تمام افراد (میانگین زمان در حداقل سه نوبت مقاربت) در بدو شروع مطالعه ($IELT_0$) و همچنین در ۴، ۸، و ۱۲ هفته ($IELT_{4w}$ و $IELT_{8w}$ و $IELT_{12w}$) پس از شروع مصرف دارو توسط شریک جنسی فرد با stop watch از زمان شروع intercourse تا ایجاد ejaculation گرفته شد. همچنین برای هر فردی پرسش نامه ای حاوی مشخصات و اطلاعات فردی و سؤالات مربوط به بیماریش و زمان $IELT$ در بدو مراجعه و حین مراجعات بعدی پر شد. همچنین لازم به ذکر است که هم بیمار و هم شریک وی، در شروع مطالعه و همچنین در هفته ۴ و ۸ و ۱۲ پس از شروع مطالعه تحت مصاحبه به صورت مجزا قرار گرفتند.

روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها :

- اطلاعات جمع آوری شده در نهایت در نرم افزار SPSS 19 وارد شد.

- با استفاده از T-test و Mann-Whitney نتایج افزایش زمان IELT در قبل و بعد از مطالعه مقایسه

شد و ترند آن با MANOVA بررسی گردید.

جدول متغیرها:

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
سن	✓		✓				میزان سالهای عمر فرد	سال
BMI	✓		✓				وزن فرد به کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد	Kg/m ²
مدت ازدواج	✓		✓				مدت زمانی که از زمان ازدواج آنها می گذرد	سال
تحصیلات	✓				✓			زیر دیپلم/دیپلم/بالا ی دیپلم
طول مدت PE	✓		✓				مدت زمانی که خود فرد احساس PE میکند	سال
تعداد مقاربت در هفته	✓			✓				۱ بار یا بیشتر در هفته
IELT		✓	✓				مدت زمان از لحظه دخول تا لحظه انزال	ثانیه
گروه درمانی	✓		✓		✓		۱. گروه درمانی ۲. گروه کنترل	

ملاحظات اخلاقی:

در زمان ورود به مطالعه از تمامی بیماران رضایت نامه گرفته شد و در هر مرحله از مطالعه در صورت نداشتن تمایل برای ادامه مطالعه می توانستند انصراف خود را اعلام کرده و مطالعه را بدون هیچ دلیلی ترک کنند. به هر بیمار مزایا و مضرات ورود به مطالعه و عوارض احتمالی داروها توضیح داده شد. به بیماران شماره تماسی داده شد که در صورت داشتن سوال تماس بگیرند. لازم به ذکر است که با توجه به حساسیت افراد شرکت کننده در این مطالعات، اطلاعات کلیه مراحل مطالعه در پرونده ثبت گردیده و محفوظ می باشد.

محدودیت های اجرایی:

از جمله مشکلات پیش روی ما در این مطالعه عدم آگاهی مردم در مورد انزال زودرس و آگاهی از بیماری خود و عدم آگاهی از نیاز به درمان بوده است و بسیاری از بیماران نیز نمی دانند که جهت درمان به کجا و چه مرکزی مراجعه کنند. همچنین به علت یک سری محدودیت های فرهنگی و اجتماعی که در جامعه ایران وجود دارد بسیاری از بیماران جهت درمان مراجعه نمی کنند و احساس خجالت و شرم زدگی می کنند. و البته عدم اطمینان کامل از مصرف صحیح و منظم داروی تجویزی با توجه به وضعیت عمومی و عدم پذیرش کافی بیماران و همچنین احتمال بروز هر حادثه یا بیماری جدید که می توانست جزو موارد خروج از مطالعه محسوب گردد، از محدودیت های اجرایی در این طرح بوده است.

فصل چهارم

یافته‌ها

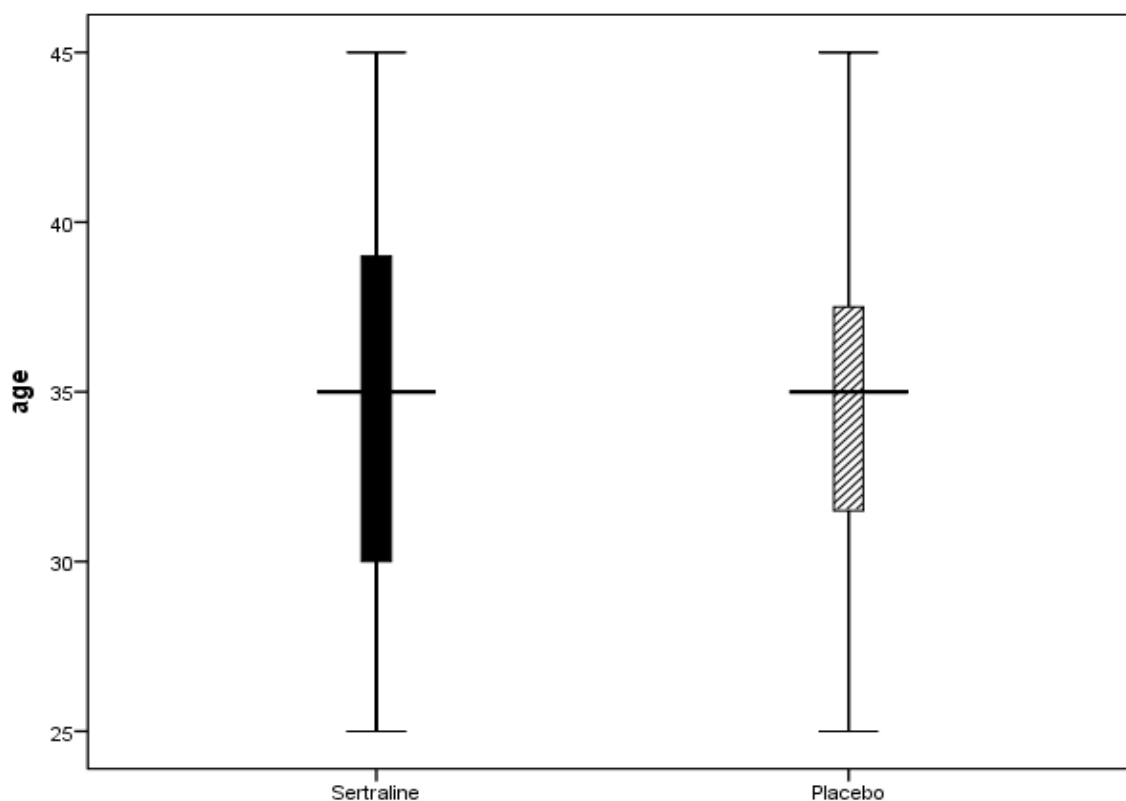
یافته ها

بررسی انجام شده یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی به منظور بررسی اثربخشی سرتالین خوراکی روزانه و پایداری آن در طولانی مدت جهت درمان انزال زودرس در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه اورولوژی می باشد که نهایتاً پس از در نظرگرفتن معیارهای ورود و خروج مطالعه ، ۸۰ نفر مبتلا به PE وارد مطالعه گردیدند و طبق تخصیص تصادفی به دو گروه مورد (۴۰ نفر) و شاهد (۴۰ نفر) تقسیم شدند و سپس به طوری که نه پزشک و نه خود بیمار اطلاع داشته باشد در گروه مورد؛ داروی سرتالین خوراکی ۵۰ میلی گرم بمدت ۳ ماه (۱۲ هفته) و در گروه شاهد ؛ پلاسبو بمدت ۳ ماه (۱۲ هفته) داده شد و میزان IELT بیمار هر ۴ هفته توسط همسر بیمار اندازه گیری شده و به پزشک درمانگر اعلام می شد. در طی مطالعه هیچ یک از بیماران از ادامه درمان خود انصراف ندادند و نهایتاً یافته های بدست آمده از این بیماران جمع آوری شد و مورد بررسی قرار گرفت.

میانگین سنی کل بیماران ۳۴/۱۲ با انحراف معیار ۵/۱۹ می باشد. کمترین سن در بین تمام افراد مورد بررسی ۲۵ سال و بیشترین ۴۵ سال بود. میانگین سنی در گروه مورد ۳۴/۲۷ با انحراف معیار ۵/۴۲ و میانگین سنی در گروه شاهد ۳۳/۹۷ با انحراف معیار ۵/۰۱ می باشد. که با در نظرگرفتن معناداربودن $P_v < 0.05$ ؛ از لحاظ سنی ، بین دو گروه مورد و شاهد از نظر آماری اختلاف معناداری وجود نداشت. (P.value = 0.79)

سن	تعداد	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	t	P.value
شاهد	۴۰	۳۴/۲۷	۵/۴۲	۲۵	۴۵	۰/۰۶۶	۰/۷۹
مورد	۴۰	۳۳/۹۷	۵/۰۱	۲۵	۴۵		
کل	۸۰	۳۴/۱۲	۵/۱۹	۲۵	۴۵		

جدول ۱ - فراوانی سن در دو گروه مورد شاهد

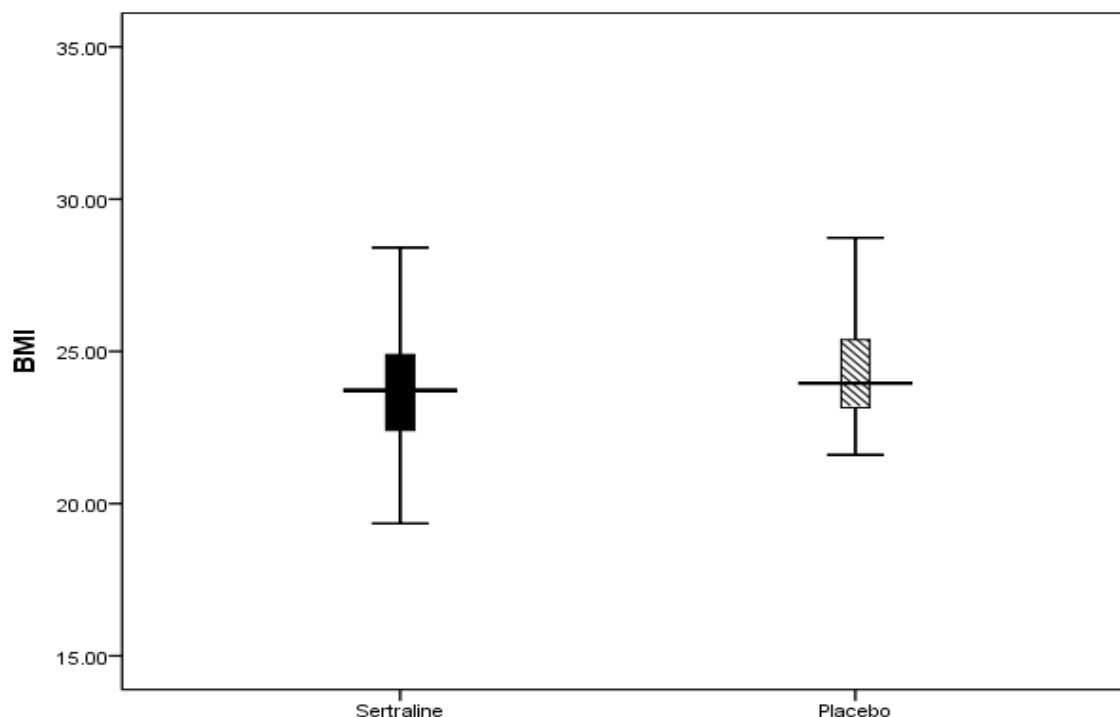


نمودار ۱ - توزیع فراوانی سن در دو گروه مورد و شاهد

در این مطالعه میانگین BMI در کل بیماران $24/09 \pm$ با انحراف معیار $2/36$ بود و همچنین میانگین BMI در گروه مورد $23/77 \pm 1/93$ و در گروه شاهد $24/40 \pm 2/72$ می باشد. که با در نظر گرفتن معنادار بودن $P_v < 0.05$ ؛ از لحاظ شاخص توده بدنی، بین دو گروه مورد و شاهد از نظر آماری اختلاف معناداری وجود نداشت. ($P.value = 0.23$)

BMI	تعداد	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	t	P.value
شاهد	40	24/40	2/72	17/70	33/20	1/429	0/23
مورد	40	23/77	1/93	19/35	28/41		
کل	80	24/09	2/36	17/70	33/20		

جدول ۲- فراوانی BMI در دو گروه مورد و شاهد



نمودار ۲- توزیع فراوانی BMI در دو گروه مورد و شاهد

در این مطالعه از تعداد ۸۰ نفر وارد شده در مطالعه؛ ۱۴ نفر (۱۷/۵٪) تحصیلات زیر دیپلم، ۳۷ نفر (۴۶/۳٪) دیپلم و ۲۹ نفر (۳۶/۳٪) تحصیلات دانشگاهی داشتند. که به تفکیک در گروه مورد، ۹ نفر (۲۲/۵٪) تحصیلات زیر دیپلم، ۱۳ نفر (۳۲/۵٪) دیپلم و ۱۸ نفر (۴۵٪) تحصیلات دانشگاهی و در گروه شاهد ۵ نفر (۱۲/۵٪) تحصیلات زیر دیپلم، ۲۴ نفر (۶۰٪) دیپلم و ۱۱ نفر (۲۷/۵٪) تحصیلات دانشگاهی داشتند. که با در نظر گرفتن معنادار بودن $P_{value} < 0.05$ ؛ از لحاظ سطح سواد و تحصیلات، بین دو گروه مورد و شاهد از نظر آماری اختلاف معنادری وجود داشت ($P_{value}=0.04$) که طبق آزمون MANCOVA اثر مخدوش کننده روی روند IELT در دو گروه مورد و شاهد نداشت.

P.value	Chi-Square	تحصیلات دانشگاهی		دیپلم		زیر دیپلم		میزان تحصیلات
		درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۰/۰۴	۶/۱۰	٪۴۵	۱۸	٪۳۲/۵	۱۳	٪۲۲/۵	۹	مورد
		٪۲۷/۵	۱۱	٪۶۰	۲۴	٪۱۲/۵	۵	شاهد
		٪۳۶/۳	۲۹	٪۴۶/۳	۳۷	٪۱۷/۵	۱۴	کل

جدول ۳- توزیع فراوانی میزات تحصیلات در دو گروه مورد و شاهد

در این مطالعه میانگین طول مدت ازدواج کل بیماران ۶/۱۵ سال با انحراف معیار ۳/۴۴ می باشد. میانگین طول مدت ازدواج در گروه مورد ۵/۵۶ سال با انحراف معیار ۳/۳۷ و میانگین طول مدت ازدواج در گروه شاهد ۶/۷۵ با انحراف معیار ۳/۴۴ می باشد. که با در نظر گرفتن معنادار بودن $P_{value} < 0.05$ ؛ از لحاظ مدت سال های ازدواج، بین دو گروه مورد و شاهد از نظر آماری اختلاف معناداری وجود نداشت. (P.value=0.12)

مدت ازدواج	تعداد	میانگین	انحراف معیار	t	P.value
شاهد	۴۰	۶/۸۰	۲/۸۷	۲/۴۲۵	۰/۱۲
مورد	۴۰	۵/۳۲	۲/۹۸		
کل	۸۰	۶/۱۵	۳/۴۴		

جدول ۴- توزیع فراوانی مدت ازدواج در دو گروه مورد و شاهد

فاکتور دیگری که در این مطالعه بررسی کردیم طول مدت زمان PE بود که مدت زمانی است که خود بیمار احساس می کند دچار زودانزالی شده است و توسط خود فرد گفته می شود. ولی با توجه به این که داده های آن از توزیع نرمال پیروی نمی کند؛ از آزمون Mann-Whitney جهت آنالیز داده های طول مدت PE استفاده کردیم که با در نظر گرفتن معنادار بودن $P_v < 0.05$ ؛ از لحاظ مدت زمان طول PE، بین دو گروه مورد و شاهد از نظر آماری اختلاف معناداری وجود نداشت. (P.value = 0.63)

طول مدت PE	میان	حداقل	حداکثر	P.value
شاهد	۳	۰/۵	۱۵	۰/۶۳
مورد	۲	۰/۵	۱۵	
کل	۳	۰/۵	۱۵	

جدول ۵- فراوانی طول مدت PE در دو گروه مورد و شاهد

یکی از فاکتورهای ورود به مطالعه داشتن مقاربت حداقل یک بار در هفته است که طی بررسی انجام شده ۱۰٪ افراد، ۲ بار در هفته مقاربت داشته اند. ۳۰٪ افراد ۳ بار در هفته و ۲۸/۸٪ افراد نیز ۴ بار در هفته و ۳۰٪ افراد ۵ بار در هفته و نهایتاً ۱/۲٪ افراد ۶ بار در هفته مقاربت داشته اند. که در نتیجه با مقایسه بین دو گروه مورد و شاهد، ارتباط معناداری برای تعداد مقاربت در هفته بین دو گروه مشاهده نشد. (P.value = 0.66)

P.value	Chi-Square	تعداد مقاربت در هفته										گروه
		۶		۵		۴		۳		۲		آزمایشی
۰/۶۶	۲/۳۷۷	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	مورد
		%۰	۰	%۲۵	۱۰	%۳۰	۱۲	%۳۵	۱۴	%۱۰	۴	
		%۲/۵	۱	%۳۵	۱۴	%۲۷/۵	۱۱	%۲۵	۱۰	%۱۰	۴	شاهد
		%۱/۲	۱	%۳۰	۲۴	%۲۸/۸	۲۳	%۳۰	۲۴	%۱۰	۸	کل

جدول ۶- توزیع فراوانی تعداد مقاربت در هفته در دو گروه مورد و شاهد

آخرین و اصلی ترین تغییری که طی این مطالعه بررسی شد مدت زمان انزال بیماران قبل از شروع درمان و در فواصل ۴ ، ۸ و ۱۲ هفته بعد از شروع درمان بود که داده های بدست آمده طبق آزمون نرمال بودن (Kolmogorov-Smirnov) سنجش شد که توزیع داده ها نرمال نبود و بنابراین جهت آنالیز داده ها از آزمون Nonparametric Mann-whitney استفاده کردیم که نتایج آن را در جدول زیر مشاهده می فرمایید.

طی تحلیل انجام شده حداقل زمان انزال افراد قبل از شروع درمان در هر دو گروه مورد و شاهد ۴۰ ثانیه و حداکثر زمان آن ۶۰ ثانیه با میانه ۵۰ ثانیه بود. میانگین $IELT$ در گروه مورد $5/94 \pm 49/85$ و در گروه شاهد $5/82 \pm 49/80$ می باشد. که با توجه به $P.value = 0.97$ مدت زمان انزال افراد قبل از شروع درمان ($IELT_0$) بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معناداری با یکدیگر نداشت.

گروه آزمایشی	تعداد	حداقل	حداکثر	میانه	میانگین	انحراف معیار	P.value
مورد	۴۰	۴۰	۶۰	۵۰	۴۹/۸۵	۵/۹۴	۰/۹۷
شاهد	۴۰	۴۰	۶۰	۵۰	۴۹/۸۰	۵/۸۲	

جدول ۷- بررسی توصیفی زمان انزال بیماران در قبل از درمان ($IELT_0$) در دو گروه مورد و شاهد

حداقل زمان $IELT$ ۴ هفته پس از شروع درمان در گروه مورد ۱۷۰ ثانیه و حداکثر آن ۳۰۰ ثانیه و میانه آن ۲۲۰ ثانیه با میانگین $34/29 \pm 222/60$ بوده و همچنین در گروه شاهد که از پلاسبو استفاده کرده اند حداقل زمان $IELT$ ۴ هفته پس از درمان ۴۳ ثانیه و حداکثر آن ۶۵ ثانیه و میانه آن ۵۱/۵ ثانیه با میانگین $6/01 \pm 53/40$ می باشد. که با توجه به $P.value < 0.001$ مدت زمان انزال افراد ۴ هفته پس از شروع درمان ($IELT_{4w}$) بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معناداری با یکدیگر داشتند.

گروه آزمایشی	تعداد	حداقل	حداکثر	میانه	میانگین	انحراف معیار	P.value
مورد	۴۰	۱۷۰	۳۰۰	۲۲۰	۲۲۲/۶۰	۳۴/۲۹	<۰/۰۰۱
شاهد	۴۰	۴۳	۶۵	۵۱/۵	۵۳/۴۰	۶/۰۱	

جدول ۸- بررسی توصیفی زمان انزال بیماران در ۴ هفته پس از درمان ($IELT_{4w}$) در دو گروه مورد و شاهد

حداقل زمان IELTS ۸ هفته پس از شروع درمان در گروه مورد ۸۵ ثانیه و حداکثر آن ۲۸۰ ثانیه و میانه آن ۱۱۰ ثانیه با میانگین $44/40 \pm 130/97$ بوده و همچنین در گروه شاهد که از پلاسبو استفاده کرده اند حداقل زمان IELTS ۸ هفته پس از درمان ۴۶ ثانیه و حداکثر آن ۵۹ ثانیه و میانه آن ۵۱/۵ ثانیه با میانگین $3/53 \pm 52/12$ می باشد. که با توجه به $P.value < 0.001$ مدت زمان انزال افراد ۸ هفته پس از شروع درمان ($IELT_{8w}$) بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معناداری با یکدیگر داشتند

گروه آزمایشی	تعداد	حداقل	حداکثر	میانه	میانگین	انحراف معیار	P.value
مورد	۴۰	۸۵	۲۸۰	۱۱۰	۱۳۰/۹۷	۴۴/۴۰	<۰/۰۰۱
شاهد	۴۰	۴۶	۵۹	۵۱/۵	۵۲/۱۲	۳/۵۳	

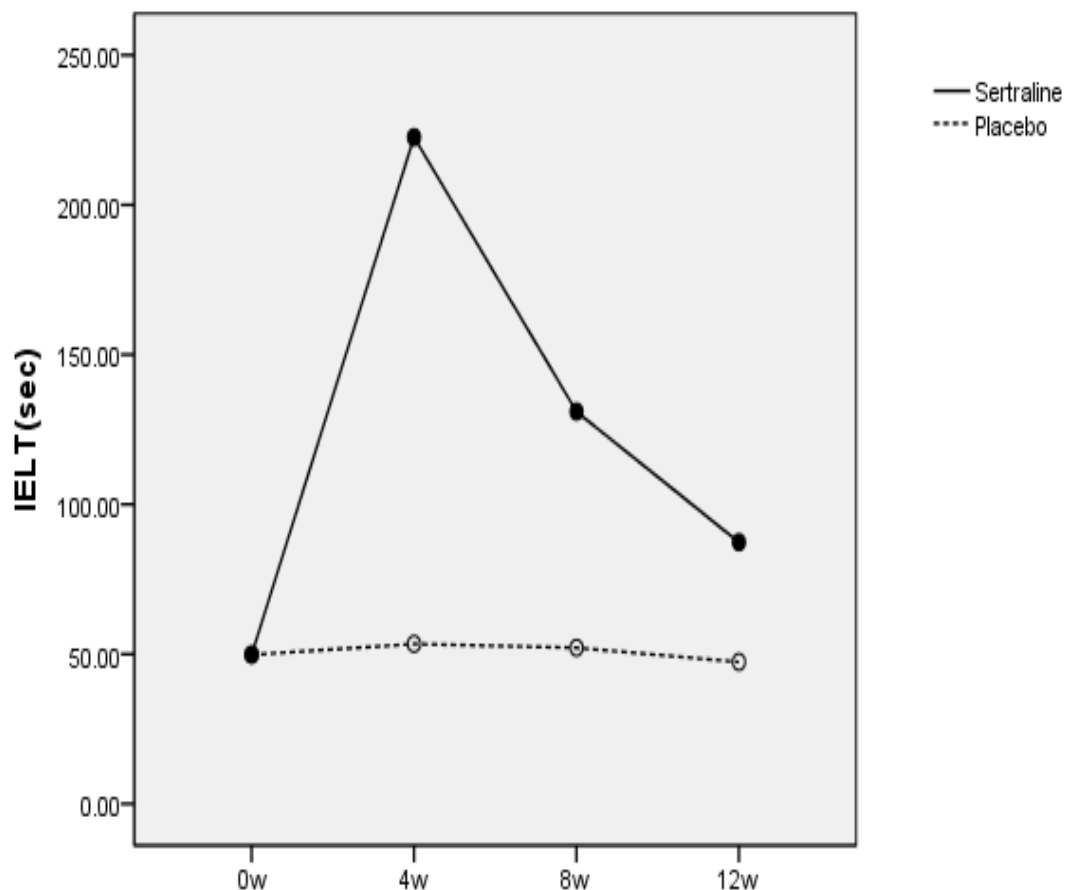
جدول ۹- بررسی توصیفی زمان انزال بیماران در ۸ هفته پس از درمان ($IELT_{8w}$) در دو گروه مورد و شاهد

نهایتاً ۱۲ هفته پس از شروع درمان حداقل زمان IELTS در گروه مورد ۶۰ ثانیه و حداکثر آن ۱۵۰ ثانیه و میانه آن ۸۰ ثانیه با میانگین $21/53 \pm 87/37$ بوده و همچنین در گروه شاهد که از پلاسبو استفاده کرده اند حداقل زمان IELTS ۱۲ هفته پس از درمان ۴۵ ثانیه و حداکثر آن ۶۰ ثانیه و میانه آن ۴۹ ثانیه با میانگین $3/60 \pm 48/52$ می باشد.

گروه آزمایشی	تعداد	حداقل	حداکثر	میانه	میانگین	انحراف معیار	P.value
مورد	۴۰	۶۰	۱۵۰	۸۰	۸۷/۳۷	۲۱/۵۳	<۰/۰۰۱
شاهد	۴۰	۴۰	۶۰	۴۹	۴۸/۵۲	۳/۶۰	

جدول ۱۰- بررسی توصیفی زمان انزال بیماران در ۱۲ هفته پس از درمان ($IELT_{12w}$) در دو گروه مورد و شاهد

و در نهایت روند (Trend) IELT بین دو گروه مورد که سرتالین روزانه طی ۱۲ هفته مصرف کرده بودند و گروه شاهد که به مدت ۳ ماه از پلاسبو استفاده کردند، با آزمون MANOVA بررسی شد که با یکدیگر اختلاف معناداری داشتند. ($P.value < 0.001$)



نمودار شماره ۳ - مقایسه روند کلی IELT طی ۱۲ هفته بین دو گروه مورد و شاهد

بیشتر عوارض ناخواسته ایجاد شده جزئی بوده که باعث عدم ادامه درمان و انصراف از شرکت در مطالعه نشد. خواب آلودگی و بی اشتهايي در ۲ بیمار اتفاق افتاد. ۲ بیمار نیز مختصری دچار ناراحتی های گوارشی شدند . ED و یا کاهش Libido نیز گزارش نشد .

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

بحث و نتیجه گیری

انزال زودرس شایعترین اختلال عملکرد جنسی در مردان است که طیف وسیعی از مردان را با هر رنج سنی می تواند گرفتار کند ولی حدوداً ۳۵-۴۰٪ مردان زیر ۴۰ سال به آن مبتلا هستند. این اختلال می تواند تحت تأثیر عواملی مانند فرهنگ جامعه، سن بیماران، وضعیت تحصیلات، شغل، شخصیت و خصوصیات همسر، آناتومی دستگاه تناسلی، رابطه خانوادگی و اطلاعات فرد در مورد نحوه آمیزش و ... باشد.

اثربخشی SSRI ها در درمان PE مدت زیادی است که تأیید شده است ولی چندین مشکل وجود دارد که باید به آن ها پرداخته شود.

(۱) اینکه چگونه نوع داروها انتخاب کنیم؟ انواع بسیاری از SSRI ها وجود دارد ولی تنها بعضی از داروها مانند سیتالوپرام، فلوکستین، سرتالین و پاروکستین مؤثر هستند و به طور گسترده در کلینیک به کار گرفته می شوند. البته داروی داپوکستین جدیدترین داروی دسته SSRI ها می باشد و به تازگی مجوز استفاده در اروپا را نیز کسب کرده ولی هنوز مجوز FDA برای استفاده در آمریکا را کسب نکرده.

(۲) دوز دارو را چگونه برگزینیم؟ دوزهای متفاوتی برای درمان PE در مطالعات مختلف بررسی شده است. برای مثال؛ سرتالین ۲۵ تا ۱۰۰ میلی گرم روزانه و گاهی تا ۲۰۰ میلی گرم روزانه، ۲۰ میلی گرم بطور On-Demand ۴ تا ۸ ساعت قبل از نزدیکی. و یا برای پاروکستین؛ ۴۰ تا ۶۰ میلی گرم روزانه و ۲۰ میلی گرم بطور On-Demand ۳ تا ۴ ساعت قبل از مقاربت. یا بطور مثال برای داروی فلوکستین ۵ تا ۲۰ میلی گرم روزانه استفاده می شود که گاهی بعد از یک هفته به ۴۰ تا ۶۰ میلی گرم افزایش داده

می شود و اگر اثربخشی آن مطلوب نباشد ، دوز دارو به تناسب آن افزایش پیدا می کند چرا که اثربخشی این داروها به طور مستقیم به دوز دارو وابسته است و همچنین با افزایش دوز دارو ، عوارض دارو نیز تشدید خواهد شد.^(۵)

۳) پروتکل درمانی را چگونه انتخاب کنیم؟ سه نوع پروتکل درمانی جهت درمان PE وجود دارد. :

۱. مصرف دارو بطور روزانه ۲. مصرف دارو به صورت On-Demand ۳. مصرف دارو به صورت On-Demand مبنی بر اثربخشی آن در نوع روزانه برای یک دوره مشخص.

انتخاب نوع روش آسان نیست. به طور کلی مصرف On-Demand دارو مبنی بر اثربخشی آن بطور روزانه برای یک دوره مشخص ، بهترین راه از میان پروتکل های درمانی است؛ به علت اثربخشی بالا و عوارض و هزینه کمتر.^(۸۶) سرتالین مناسب ترین دارو برای پروتکل On-Demand می باشد چراکه سطح پلاسمایی آن ۴ تا ۸ ساعت بعد از مصرف خوراکی به پیک خود می رسد.^(۸۷)

۴) مدت زمان درمان را چگونه انتخاب کنیم؟ هیچ توافق بین المللی مبنی بر اینکه تا چه زمانی باید SSRI ها را برای درمان PE تجویز کرد، وجود ندارد. عود و بازگشت PE نیز بدنبال قطع مصرف داروهای SSRI بسیار محتمل است. البته رفتاردرمانی به همراه دارو درمانی ممکن است از بازگشت PE جلوگیری می کند.^(۸۸)

در بیشتر مطالعات انجام شده اثربخشی SSRI ها در کوتاه مدت (حداقل ۴ هفته و حداکثر ۸ هفته) سنجیده شده است که البته دال بر مؤثر بودن آن ها در افزایش IELT با میزان های متفاوت بوده است و کمتر مطالعه ای در طولانی مدت صحبت از تحمل پذیری و پایداری اثربخشی SSRI ها کرده

است. همچنین یکی از دلایلی که در مطالعه های اخیر بر استفاده از تجویز SSRI ها به صورت On-Demand و چند ساعت قبل از مقاربت، تأکید می کنند؛ ایجاد عوارض بیشتر مثل ناراحتی های گوارشی، سردرد، بی خوابی، اختلال نعوظی و کاهش لیبیدو و ... است و تقریباً در هیچ مطالعه ای از تحمل پذیری (Tolerability) و پایداری (Durability) اثربخشی درمان با SSRI ها صحبتی نشده است.

مطالعه حاضر با هدف تعیین اثربخشی سرتالین خوراکی روزانه در طولانی مدت جهت درمان انزال زودرس انجام شد که نتایج ما حاکی از یک افزایش قابل توجه در میزان IELT در ۴ هفته اول در گروه مورد بود که بمدت ۳ ماه سرتالین خوراکی روزانه مصرف کرده اند، که اختلاف کاملاً معناداری با گروه شاهد که پلاسبو دریافت می کردند داشت به طوریکه میانگین IELT قبل از شروع درمان در گروه مورد ۴۹/۸۵ ثانیه بوده که بدنبال مصرف سرتالین ۵۰ میلی گرم روزانه این عدد در پایان ۴ هفته پس از شروع درمان به ۲۲۲/۶۰ ثانیه می رسد ولی همانطور که در نمودار شماره ۳ مشهود است روند افزایش IELT در گروه مورد با مصرف روزانه سرتالین، از هفته چهارم به بعد، رو به کاهش گذاشته که نهایتاً در انتهای ماه سوم (هفته ۱۲م) میانگین IELT در گروه مورد به ۸۷/۳۷ ثانیه یعنی تقریباً به مقدار IELT نزدیک به قبل از شروع درمان می رسد که حاکی از عدم پایداری اثربخشی داروی سرتالین روزانه در درمان انزال زودرس می باشد.

همچنین قابل ذکر است که میانگین IELT قبل از شروع درمان در گروه شاهد ۴۹/۸۰ ثانیه بوده که در انتهای ۴ هفته پس از شروع درمان به ۵۳/۴۰ ثانیه و نهایتاً در پایان ۱۲ هفته به ۴۸/۵۲ ثانیه می رسد که

این روند تغییرات IELTS در گروه شاهد حاکی از یک روند ثابت و پلاتو می باشد که نشان دهنده بی اثربودن پلاسبوی داده شده در درمان انزال زودرس است.

همچنین مقایسه میزان IELTS در انتهای هفته ۱۲م بین دو گروه مورد و شاهد حاکی از این موضوع است که علی رغم روند کاهشی میزان IELTS در گروه مورد، باز هم از نظر زمان IELTS اختلاف معناداری بین دو گروه مورد و شاهد دیده می شود که نشان دهنده اثربخشی بیشتر سرتالین در مقایسه با پلاسبو می باشد.

نتیجتاً با توجه به مطالعات قبلی و مطالب ذکرشده در این بررسی ، مصرف روزانه سرتالین خوراکی در کوتاه مدت بسیار مؤثر است و می تواند میزان IELTS را ۳ تا ۵ برابر افزایش دهد ولی نکته قابل توجه این است که با مقایسه روند تغییرات IELTS در بین دو گروه طی ۱۲ هفته به این نتیجه می رسیم که درمان روزانه با سرتالین در طولانی مدت باعث برگشت پذیری زود انزالی خواهد شد که نشان از عدم پایداری در اثربخشی درمان روزانه با سرتالین می باشد.

پیشنهادهات :

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه پیشنهاد می شود که جهت درمان انزال زودرس از داروی سرتالین به صورت روزانه مطالعات بیشتری انجام شود و همچنین در مطالعات بعدی مقایسه ای جهت پایداری (Durability) اثربخشی درمانی بین پروتکول On-Demand و Daily برای SSRI ها صورت گیرد.

همچنین پیشنهاد می شود که یک مطالعه وسیع تر با حجم نمونه بزرگتر با مدت زمان بیشتر از ۳ ماه و همچنین حذف افرادی که دارای اختلالات مؤثر در این بیماری هستند، با پیگیری و کنترل دقیق تر انجام شود.

پیشنهاد می شود که مطالعات بیشتری بر روی پایداری اثربخشی داروهای جدیدتر مانند پاروکستین و داپوکستین در درمان انزال زودرس انجام شود .

فصل ششم

فهرست منابع

References:

1. Goldstein I. 2003. Premature to early ejaculation: a sampling of manuscripts regarding the most common male sexual dysfunction published in the IJIR: The Journal of Sexual Medicine. *Int J Impot Res*, 15:307-8.
2. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al. 2004. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *J Urol*, 172:290-4.
3. Waldinger MD. 2002. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol*, 168:2359-67.
4. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, et al. 2004. Disorders of orgasm and ejaculation. *J Sex Med*, 1:58-65.
5. Jannini EA, Simonelli C, Lenzi A. 2002. Disorders of ejaculation. *J Endocrinol Invest*, 25:1006-19.
6. Kaplan HS, Kohl RN, Pomeroy WB, et al. 1974. Group treatment of premature ejaculation. *Arch Sex Behav*, 3:443-52.
7. Symonds T, Roblin D, Hart K, et al. 2003. How does premature ejaculation impact a mans life. *J Sex Marital Ther*, 29:361-70.
8. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, et al. 2005a. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med*, 2:492-7.
9. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, et al. 2005c. Proposal for a definition of lifelong premature ejaculation based on epidemiological stopwatch data. *J Sex Med*, 2:498-507.
10. Rowland DL, Perelman M, Althof S, et al. 2004. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. *J Sex Med*, 1:225-232.
11. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *J Urol*, 2004; 172: 290.

12. Broderick GA. Premature ejaculation: on defining and quantifying a common male sexual dysfunction. *J Sex Med*, 2006; 3: 295.
13. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*, 2004; 1: 6.
14. WHO (1994) World Health Organization International classification of diseases and related health problems. Geneva: World Health Organization.
15. ISSM. ISSM announces new definition of premature ejaculation. *International Society of Sexual Medicine Newsbulletin*, 2007; 24: 6.
16. Chris G McMahon . Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation . *Ther Adv Urol* (2012) 4(5) 233– 251
17. Williams W. 1984. Secondary premature ejaculation. *Aust N Z J Psychiatry*, 18:333–40.
18. Godpodinoff ML. 1989. Premature ejaculation:clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther*, 15:130-4.
19. Waldinger, M. (2006) The need for a revival of psychoanalytic investigations into premature ejaculation. *J Mens Health & Gender* 3: 390–396.
20. Waldinger, M. and Schweitzer, D. (2006) Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II – proposals for DSM-V and ICD-11. *J Sex Med* 3: 693–705.
21. Serefoglu, E., Yaman, O., Cayan, S., Asci, R., Orhan, I., Usta, M. *et al.* (2011) The comparison of premature ejaculation assessment questionnaires and their sensitivity for the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish society of andrology sexual health survey. *J Sex Med* 8: 1177–1185.

22. McMahon CG. 1998. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride. *Int J Impot Res*, 10:181–4; discussion 185.
23. Laumann, E., Nicolosi, A., Glasser, D., Paik, A., Gingell, C., Moreira, E. *et al.* (2005) Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 17: 39–57.
24. Nicolosi, A., Laumann, E., Glaser, D., Moreira, E., Paik, A. and Gingell, C. (2004) Global study of sexual attitudes and behaviors investigator's group. Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology* 64: 991–997.
25. Porst, H., Montorsi, F., Rosen, R., Gaynor, L., Grupe, S. and Alexander, J. (2007) The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional helpseeking. *Eur Urol* 51: 816–823.
26. Giuliano, F., Patrick, D., Porst, H., La Pera, G., Kokoszka, A., Merchant, S. *et al.* (2008) Premature ejaculation: results from a five-country European observational study. *Eur Urol* 53: 1048–1057.
27. McMahon, C. (2008) Clinical trial methodology in premature ejaculation observational, interventional, and treatment preference studies – part II – study design, outcome measures, data analysis, and reporting. *J Sex Med* 5: 1817–1833.
28. Coolen LM, Allard J, Truitt WA, McKenna KE: Central regulation of ejaculation. *Physiol Behav* 2004, 83:203–215.
29. Giuliano F, Clément P: Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. *Eur Urol* 2005, 48:408–417.
30. Waldinger MD: The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002, 168:2359–2367.
- 31.. Marson L, McKenna KE: A role for 5-hydroxytryptamine in descending inhibition of spinal sexual reflexes. *Exp Brain Res* 1992, 88:313–320.

32. Holstege G, Georgiadis JR, Paans AM, et al.: Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci* 2003, 23:9185–9193.
33. Giuliano F: 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci* 2007, 30:79–84.
34. Hyun, J., Kam, S. and Kwon, O. (2008) Changes of cerebral current source by audiovisual erotic stimuli in premature ejaculation patients. *J Sex Med* 5: 1474–1481.
35. Hartmann, U., Schedlowski, M. and Kruger, T. (2005) Cognitive and partner-related factors in rapid ejaculation: differences between dysfunctional and functional men. *World J Urol* 10: 10.
36. Jannini, E. and Lenzi, A. (2005) Epidemiology of premature ejaculation. *Curr Opin Urol* 15: 399–403.
37. Screponi, E., Carosa, E., Di Stasi, S., Pepe, M., Carruba, G. and Jannini, E. (2001) Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 58: 198–202.
38. Carani, C., Isidori, A., Granata, A., Carosa, E., Maggi, M., Lenzi, A. et al. (2005) Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypoand hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6472–6479.
39. Adson, D. and Kotlyar, M. (2003) Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Ann Pharmacother* 37: 1804–1806.
40. Peugh, J. and Belenko, S. (2001) Alcohol, drugs and sexual function: a review. *J Psychoactive Drugs* 33: 223–232.
41. Waldinger, M. and Schweitzer, D. (2008) The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *J Sex Med* 5: 1079–1087.
42. Semans, J. (1956) Premature ejaculation: a new approach. *South Med J* 49:4.
43. Hawton, K., Catalan, J., Martin, P. and Fagg, J. (1986) Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Therapy* 24: 665_675.

44. Sadeghi-Nejad, H. and Watson, R. (2008) Continuing medical education: premature ejaculation: current medical treatment and new directions (CME) . *J Sexual Med* 5: 1037_1050.
45. Hatzimouratidis, K., Amar, E., Eardley, I., Giuliano, F.H.D., Montorsi, F. et al. (2010) Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol*.
46. Schapiro B. Premature ejaculation, a review of 1130 cases. *J Urol*. 1943;50:374.
47. Kate D Linton ,Kevan R Wylie.(2010): Recent advances in the treatment of premature ejaculation.*Drug Design, Development and Therapy* 2010;4 1–6:2
48. Choi HK, Jung GW, Moon KH, et al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urology*. 2000;55: 257–261.
49. Busato W, Galindo CC. Topical anesthetic use for treating premature ejaculation: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *B J U Int*. 2004;93:1018–1021.
50. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *B J U Int*. 2006;99:369–375.
51. Dinsmore WW, Wyllie MG. PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5min before intercourse in men with premature ejaculation: results of a phase III, multicentre, double-blind, placebo controlled study. *B J U Int*. 2009;103: 940–949.
52. Gurkan L, Oommen M, Hellstrom WJG. Premature ejaculation: current and future treatments. *Asian J Androl*. 2008;10(1):102–109.
53. Amar Mohee and Ian Eardley. Medical therapy for premature ejaculation:Review Article. *Therapeutic Advances in Urology*. (2011) 3(5) 211_222
53. Beretta, G., Chelo, E., Fanciullacci, F. and Zanollo, A. (1986) Effect of an alpha-blocking agent (phenoxybenzamine) in the management of premature ejaculation. *Acta Eur Fertil* 17: 43_45.

54. Aycock, L. (1949) The medical management of premature ejaculation. *J Urol* 62: 361.
55. Shilon, M., Paz, G. and Homonnai, Z. (1984) The use of phenoxybenzamine treatment in premature ejaculation. *Fertil Steril* 42: 659_661.
56. Başar, M., Yılmaz, E., Ferhat, M., Başar, H. and Batislam, E. (2005) Terazosin in the treatment of premature ejaculation: a short-term follow-up. *Int Urol Nephrol* 37: 773_777.
57. Kim, S.C. and Seo, K.K. (1998) Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 159: 425_427.
58. Segraves, R., Saran, A., Segraves, K. and Maguire, E. (1993) Clomipramine versus placebo in the treatment of premature ejaculation: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 19: 198_200.
59. Strassberg, D., Brazao, C.d.G., Rowland, D., Tan, P. and Slob, A. (1999) Clomipramine in the treatment of rapid (premature) ejaculation. *J Sex Marital Ther* 25: 89_101.
60. Lue, T. and Broderick, G. (2007) Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and premature ejaculation, In: Walsh, P., Retik, A., Vaughan, E., Wein, A., Kavoussi, L., Novick, A. et al. (eds). Campbell-Walsh Urology, Vol. 1, Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier, pp. 750_787.
61. Patterson, W. (1993) Fluoxetine induced sexual dysfunction (letter). *Clin Psychiatry* 54: 71.
62. Forster, P. (1994) Fluoxetine for premature ejaculation. *Am J Psychiatry* 151: 1523.
63. Waldinger, M., Hengeveld, M., Zwinderman, A. and Olivier, B. (1998) Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebocontrolled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 18: 274_281.
64. Mendels, J. (1995) Sertraline for premature ejaculation. *J Clin Psychiatry* 56: 591.

65. Biri, H., Isen, K., Sinik, Z., Onaran, M., Kuşpelı, B. and Bozkirli, I. (1998) Sertraline in the treatment of premature ejaculation: A double-blind placebo controlled study. *Int Urol Nephrol* 30: 611_615.
66. Balbay, M., Yildiz, M., Şalvarci, A., Özsan, Ö. and Özbek, E. (1998) Treatment of premature ejaculation with sertralin. *Int Urol Nephrol* 30: 81_83.
67. McMahon, C., Althof, S., Kaufman, J., Buvat, J., Aquilina, J., Rivas, D. et al. (2009) Efficacy and safety of dapoxetine for premature ejaculation: integrated analysis of 5 phase 3 trials: PD-068. *J Sexual Med* 6(Suppl. 2): 69_70.
68. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, Delk JR, Hellstrom WJ, Cleves MA. Tramadol HCl has promise in an on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med.* 2008;5(1):188–193.
69. Abdel-Hamid IA, El Naggar EA, El Ginany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int Impot Res.* 2001;13:41–45.
70. Aversa A, Pili M, Francomano D, et al. Effects of vardenafil administration on intravaginal ejaculatory latency in men with lifelong premature ejaculation. *Int J Impot Res.* 2009;21(4):221–227.
71. Mathers MJ, Klotz T, Roth S, Lummen G, Sommer F. Safety and efficacy of vardenafil versus sertraline in the treatment of premature ejaculation: a randomized, prospective and crossover study. *Andrologia.* 2009;41(3):169–175.
72. Salonia A, Maga T, Colombo R, et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol.* 2002;168:2486–2489.
73. Chen J, Mabeesh NJ, Matzkin H, Greenstein A. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitors in alleviating premature ejaculation. *Urology.* 2003;61:197–200.
74. "Sertraline hydrochloride". *The American Society of Health-System Pharmacists.* Retrieved 3 April 2011.

75. John M. Grohol (2012). "Top 25 Psychiatric Medication Prescriptions for 2011". Psych Central. Retrieved 2013-01-09.

76. <http://en.wikipedia.org/wiki/Sertraline>

۷۷. رضاخانیها بیژن و صفری نژاد محمدرضا. بررسی فراوانی انواع اختلالات جنسی و عوامل مرتبط در بیماران مرد مراجعه کننده به درمانگاه اورولوژی بیمارستان ۵۰۱ ارتش در طی سال ۸۳-۸۴. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارتش - سال چهارم - شماره چهار - صفحه ۱۰۴۱

78. Walter Cardona Maya. CURRENT DEFINITION AND TREATMENT OF PREMATURE EJACULATION . Arch. Esp. Urol. 2010; 63 (1): 53-55

79. Turgay Akgül, Tolga Karakan, Ali Ayyıldız, Cankon Germiyanoglu . Comparison of Sertraline and Citalopram for Treatment of Premature Ejaculation. *Urol J.* 2008;5:41-5.

80. M Arafa and R Shamloul . Efficacy of sertraline hydrochloride in treatment of premature ejaculation: a placebo-controlled study using a validated questionnaire. *International Journal of Impotence Research* (2006) 18, 534-538

81. WANG Wei-fu, CHANG Le, Suks Minhas and David J Ralph . Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Chin Med J* 2007;120 (11):1000-1006

82. D.L. ROWLAND, C.A. DE GOUVEIA BRAZAO and A. KOOS SLOB . Effective daily treatment with clomipramine in men with premature ejaculation when 25 mg (as required) is ineffective . *BJU International* (2001), 87, 357±360

83. Neil R Palmer and Bronwyn GA Stuckey. Premature ejaculation: a clinical update . *MJA* 2008; 188: 662-666

84. Waldinger MD, *et al.* On Demand SSRI Treatment of premature ejaculation : Pharmacodynamic limitations for relevant ejaculation delay and consequent solutions . *J Sex Med.* 2005 Jan;2(1):121-131

85. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. The majority of men with lifelong premature ejaculation prefer daily drug treatment: an observation study in a consecutive group of Dutch men. *J Sex Med* 2007; 4: 1028-1037.
86. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. *J Urol* 1999; 161: 1826-1830.
87. Kim SW, Paick JS. Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5PM for the treatment of premature ejaculation. *Urology* 1999; 54: 544-547.
88. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, et al. Summary of the recommendation on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004; 1: 6-23.

ضمائم

برگه اطلاع رسانی

عنوان مطالعه: بررسی اثربخشی سرتالین خوراکی در درمان انزال

انزال زودرس شایعترین اختلال جنسی مردان است. بر اساس مطالعات جمعیت شناسی انجام شده در آمریکا و انگلیس، شیوع انزال زودرس بین ۳۰-۵٪ تخمین زده شود. انزال زودرس میتواند زندگی یک مرد را از جنبه های مختلفی تحت تأثیر قرار دهد و باعث مواردی مانند کاهش اعتماد به نفس، ارتباطات عاطفی، ایجاد اضطراب، خجالت و شرمندگی و احساس افسردگی شود. این اختلال نه تنها بر روی مرد اثر میگذارد بلکه بر روی کیفیت زندگی شریک جنسی فرد نیز اثرگذار است.

ما در این بررسی بنا داریم اثربخشی و تحمل پذیری سرتالین را به عنوان یکی از موثرترین درمان های زودانزالی بسنجیم و اینکه آیا درمان با سرتالین بطور روزانه در طولانی مدت مؤثر خواهد بود یا خیر.

عوارض احتمالی دارو: سردرد، سرگیجه، تهوع، استفراغ، سوءهاضمه، نفخ، بی خوابی

مدت مطالعه ۳ ماه از تاریخ شروع است. در این مطالعه از شما خواسته می شود که روزانه ۱ قرص که به شما تحویل داده شده است را در ساعت تعیین شده میل فرمایید. و این احتمال وجود دارد که بصورت تصادفی در گروه کنترل قرار گیرید و به شما دارونما داده شود که البته عوارضی برای شما نخواهد داشت.

در ابتدای شروع مطالعه اطلاعات شما گرفته خواهد شد و پرسش نامه ای توسط پزشک شما پر می شود و نحوه اندازه گیری زمان انزال به شریک جنسی شما آموزش داده میشود و ماهانه تا سه ماه توسط پزشک ویزیت خواهید شد.

بدیهی است که شرکت شما در این مطالعه کاملاً داوطلبانه بوده و در صورت عدم رضایت شما در هر مرحله ای که بخواهید می توانید انصراف خود را از ادامه همکاری اعلام نمایید.

برای اطلاعات بیشتر می توانید با شخص مجری طرح به نام **عرفان جلوه مقدم** و شماره تلفن **۰۹۱۲۴۰۸۹۵۵۴** تماس حاصل فرمایید.



رضایت نامه

تمامی رضایت نامه ها باید دارای امضا و اثر انگشت مشخص بیمار مورد مطالعه باشد (در صورتی که بیمار به سن قانونی نرسیده باشد و یا دچار اختلالات ذهنی باشد رضایت نامه باید توسط ولی یا سرپرست قانونی وی تکمیل گردد).

پاسخ سوالات ذیل باید توسط بیمار تکمیل گردد	بلی	خیر
آیا برگه اطلاعاتی فرد مورد پژوهش را مطالعه و امضا کرده اید؟		
آیا فرصت پرسیدن سوال راجع به این مطالعه و پژوهش یا بحث و تبادل نظر درباره آن را داشته اید؟		
برای تمامی سوالات خود جواب قانع کننده دریافت کرده اید؟		
آیا درباره مطالعه اطلاعات کافی به شما ارائه شده است؟		
مشارکت در این پژوهش کاملاً اختیاری است و هر زمان که بخواهید بدون ارائه دلیل می توانید کناره گیری نمایید. آیا از این موضوع اطلاع دارید؟		
نام فردی که در این مورد با او صحبت کرده اید را بنویسید؟		

بدینوسیله اینجانب رضایت می دهم که به عنوان یک فرد مورد مطالعه در پژوهش به سرپرستی شرکت نمایم.

ممکن است این تحقیق برای من فایده آتی نداشته باشد ولی احتمالاً برای سایر بیماران و رشد دانش پزشکی موثر خواهد بود.

کلیه اطلاعاتی که از من گرفته می شود و نیز نام من محرمانه باقی خواهد ماند و نتایج تحقیقات به صورت کلی و در قالب اطلاعات گروه مورد مطالعه منتشر می گردد و نتایج فردی در صورت نیاز بدون ذکر نام و مشخصات فردی عرضه خواهد شد و همچنین برائت پزشک یا پزشکان این طرح را از کلیه اقدامات مذکور در برگه اطلاعاتی در صورت عدم تقصیر در ارائه اقدامات اعلام می دارم.

این موافقت مانع از اقدامات قانونی اینجانب در مقابل دانشگاه، بیمارستان، پژوهشگر و کارمندان در صورتی که عملی خلاف و غیر انسانی انجام شود نخواهد بود.

نشانی و تلفنی که می توان با بیمار تماس گرفت:

امضا و اثر انگشت فرد مورد پژوهش:

تاریخ:

امضا پژوهشگر:

نسخه اول در محلی مطمئن بایگانی شود تا دستیابی به آن برای کنترل پایشگران با کمیت اخلاق پزشکی آسان شود.

نسخه دوم آن در اختیار شرکت کننده قرار گیرد.

نسخه سوم به پرونده بالینی بیمار ضمیمه گردد.

۲- اثر انگشت سبابه دست راست و در صورت عدم امکان اخذ آن، زیر اثر انگشت توضیح داده شود.

۳- سن قانونی بالای ۱۸ سال می باشد.

۴- عقب ماندگان ذهنی افرادی هستند که نیاز به قیم و سرپرست دارند.

برگ اطلاعات علمی پژوهش

سرپرست پژوهش: عرفان جلوه مقدم

موضوع پژوهش: بررسی اثربخشی سرتالین خوراکی در درمان زود انزالی

مدت پژوهش: ۳ ماه هدف پژوهش: تعیین نحوه تجویز سرتالین در درمان انزال زودرس

(در صورتی که در هر مورد رفرانس وجود دارد، آن را ذکر نمایید)

اقداماتی که برای انجام پژوهش بر روی فرد مورد مطالعه انجام می شود: دریافت روزانه 50 mg سرتالین، پرشدن

پرسش نامه در ابتدای مطالعه و اندازه گیری زمان انزال توسط همسر بیمار بصورت ماهانه

عوارض جانبی احتمالی: سردرد، سرگیجه، تهوع، استفراغ، سوءهاضمه، نفخ، بی خوابی

فوائد احتمالی پژوهش: تغییر نوع دارو یا شیوه مصرف دارو در صورت بروز عوارض و عدم تحمل پذیری دارو

فعالیت هایی که در طول پژوهش باید از آن اجتناب کرد: عدم مصرف داروی دیگر بدون هماهنگی با

سرپرست پژوهش.

در صورت بروز هرگونه مشکل یا عارضه احتمالی می توانید با سرپرست پژوهش تماس بگیرید.

تاریخ:

امضا و اثر انگشت بیمار:

پرسش نامه طرح تحقیقاتی تأثیر نوع روش سرتالین بر روی انزال زودرس

نوع درمان: سرتالین ☐ A ☐ B

کد پرسش گر:

شماره:

نام و نام خانوادگی:	سن:	نام پدر:	شماره ملی:
شماره تماس:			
تاریخ ازدواج (حداقل ۱ سال باید گذشته باشد):			
مدت ازدواج:	مرتبه ازدواج:		
وزن:	قد:	BMI :	تحصیلات:
چه مدت است که احساس می کنید انزال زودرس دارید؟			
تعداد دفعات مقاربت در هفته			
داروهای مصرفی :			
سابقه بیماری های روانپزشکی ؟ <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/> دارد در صورت وجود چه بیماری؟			
سابقه بیماری های غدد ؟ <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/> دارد در صورت وجود چه بیماری؟			
سابقه اختلالات نعوظی ؟ <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/> دارد			
✓ کدام یک از عوارض زیر پس از شروع درمان برایتان ایجاد شده؟			
سردرد ، سرگیجه ، تهوع ، استفراغ ، سوءهاضمه ، نفخ ، بی خوابی ، اسهال ، یبوست ، خستگی ، بی اشتهاپی ، کاهش میل جنسی ، اختلال نعوظی			
✓ شرایط خروج از مطالعه زیر را دارد؟ <input type="checkbox"/> ندارد <input type="checkbox"/> دارد			
DM ، HTN ، IHD ، اختلالات تیروئیدی ، بیماری های عروق ، نارسایی کلیه ،			
جراحی لگنی ژنیتویورتال <input type="checkbox"/> مصرف داروهای روانپزشکی <input type="checkbox"/>			
مصرف الکل ، سیگار ، opium <input type="checkbox"/> Drug Abuse <input type="checkbox"/> Erectile Dysfunction <input type="checkbox"/>			
Intermittent PE <input type="checkbox"/> ژنیکوماستی <input type="checkbox"/>			

IELT₀ =

IELT_{4w} =

IELT_{8w} =

IELT_{12w} =

Abstract:

The Efficacy and Durability of Sertraline in Treatment of Premature ejaculation: A Randomized Double blinded placebo control study

Karami AA, JelvehMoghaddam Erfan, Oveysy Sonia

Objective: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are increasingly used to treat premature ejaculation. This study investigated the efficacy and durability of sertraline in the treatment of premature ejaculation (PE).

Materials and Method: Eighty normally potent and married men, aged 20 to 50 years (mean 34 years) with premature ejaculation were randomly divided into two groups. Of them 40 patients(Group 1) were given 50 mg sertraline per day for 12 week and the other 40 patients(Group 2) treated with identical placebo one per day for 12 weeks. Intra vaginal Ejaculatory Latency Time(IELT) before treatment and every 4 weeks were reevaluated. None of the men received any formal psychosexual therapy.

Results: A total of 80 patients completed the study. The mean age of the patients was 34.27 ± 5.42 in group 1 and 33.97 ± 5.01 in group 2 ($P = 0.79$). The mean pretreatment IELT were 49.85 ± 5.94 and 49.80 ± 5.82 in the patients of groups 1 and 2, respectively ($P = 0.97$). After 4 weeks, the latency to ejaculation in the sertraline group was found to be significantly longer than that of the placebo group ($p < 0.001$) and IELT were increased to 222.60 sec and 53.40 sec in group1 and group2 respectively. But after that, ejaculatory latency time in sertraline group had a decreasing trend till end of 12 weeks and IELT in group1 at the end study decreased to near before treatment (87.37 ± 21.53). IELT in placebo group (group2) had no significant changes in this study.

Conclusion: Sertraline appears to be a useful and effective agent in the pharmacological treatment of premature ejaculation for short time. But we have seen a durability of its efficacy in long time .So the use of daily sertraline in long time for treatment of PE in not effective.